

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АМБИТ**  
**(АМБИТ)**

**Состав:**

*действующее вещество:* ketorolac;

1 мл раствора содержит кеторолака трометамола 30 мг;

*вспомогательные вещества:* этанол 96 %, натрия хлорид, кислота хлористоводородная разбавленная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная, бесцветная или бледно-желтая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код АТХ M01A B15.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Кеторолака трометамол является сильным нестероидным противовоспалительным средством (НПВС), которое демонстрирует анальгетическую активность. Он не является опиоидом и не имеет известных эффектов на опиоидные рецепторы. Механизм его действия заключается в ингибировании системы фермента циклооксигеназы таким образом подавляя синтез простагландинов. При применении обезболивающей дозы демонстрирует минимальное противовоспалительное действие.

*Фармакокинетика.*

**Внутримышечное применение.** После внутримышечного введения кеторолака трометамол быстро и полностью абсорбируется, средняя пиковая концентрация в плазме крови составляет 2,2 мкг/мл, достигается в среднем через 50 минут после однократной дозы 30 мг. Влияние возраста, функции почек и печени на конечный период полураспада в плазме крови и средний общий клиренс приведены в таблице ниже (оценивается после однократной дозы кеторолака 30 мг внутримышечно).

Категория пациентов	Общий клиренс (л/час/кг) среднее значение (диапазон)	Конечный период полураспада (часы) среднее значение (диапазон)
Обычные пациенты (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 почечной недостаточностью (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 пациенты пожилого возраста (n = 13) (средний возраст 72)	0,019 (0,013–0,034)	7,0 (4,7–8,6)

**Внутривенное применение.** После внутривенного введения одной дозы 10 мг кеторолака трометамолу средняя пиковая концентрация в плазме достигала 2,4 мкг/мл в среднем за 5,4 минуты после введения дозы, при конечном периоде полувыведения в плазме 5,1 часа, средний объем распределения составлял 0,15 л/кг, общий плазменный клиренс – 0,35 мл/мин/кг.

Фармакокинетика кеторолака у людей после однократного или многократных введений является линейной. Равновесные концентрации в плазме достигаются после введения дозы каждые 6 часов в течение одного дня. При хронической дозировке клиренс не меняется. Основным путем выведения кеторолака и его метаболитов – почечный: 91,4 % (в среднем) введенной дозы определяется в моче и 6,1 % (в среднем) выводится с калом.

Более 99 % кеторолака связывается с белками плазмы крови в широком диапазоне концентраций.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Купирование умеренной и сильной послеоперационной острой боли в течение непродолжительного времени.

Лечение следует начинать только в больницах. Максимальная продолжительность лечения – 2 дня.

#### ***Противопоказания.***

Кеторолак противопоказан:

- пациентам, у которых ранее наблюдались реакции гиперчувствительности к кеторолаку, какому-либо из вспомогательных веществ или других НПВС и пациентам с аллергическими реакциями на аспирин, или другие ингибиторы синтеза простагландинов в анамнезе (у таких пациентов наблюдались тяжелые анафилактические реакции). Такие реакции включали астму, ринит, ангионевротический отек или крапивницу;
- пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе;
- детям до 16 лет;
- пациентам с активной пептической язвой, с недавним желудочно-кишечным кровотечением, язвенной болезнью или перфорацией;
- как и другие НПВС, пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью;
- пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (уровень креатинина в сыворотке крови более 160 мкмоль/л) или пациентам с риском развития почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости или дегидратации;
- в период беременности, во время схваток и родов, в период кормления грудью;
- в качестве профилактического обезболивающего средства перед операцией из-за подавления агрегации тромбоцитов и во время операции из-за повышенного риска кровотечения;
- из-за угнетения функции тромбоцитов пациентам с подозрением или подтвержденным цереброваскулярным кровотечением, пациентам с высоким риском кровотечения или неполной остановкой кровотечения, а также пациентам с высоким риском кровотечений, таким как геморрагические диатезы, включая нарушения коагуляции;
- пациентам, получающим антикоагулянты, включая варфарин и низкие дозы гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов);
- при одновременном лечении ацетилсалициловой кислотой или другими НПВС (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2);
- для нейроаксиального (эпидурального или интратекального) введения из-за содержания

- алкоголя;
- в комбинации с окспентифилином;
- одновременное лечение с пробенецидом или солями лития;
- пациентам с полным или частичным синдромом носовых полипов, ангионевротическим отеком или бронхоспазмом.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2 %) и его связывание зависит от концентрации.

#### **Лекарственные средства, которые нельзя принимать одновременно с кеторолаком**

Кеторолак не следует применять с другими препаратами ацетилсалициловой кислоты или другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), поскольку в таком случае может быть повышен риск индукции серьезных нежелательных явлений, связанных с действием НПВС.

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию тромбксана и удлиняет время кровотечения. В отличие от пролонгированного действия после приема аспирина, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24–48 часов после отмены кеторолака.

Не рекомендуется кеторолак в сочетании с антикоагулянтами, такими как варфарин, поскольку совместное применение НПВС и антикоагулянтов может усилить антикоагулянтный эффект.

Хотя исследования не указывают на значительную степень взаимодействия между кеторолаком и варфарином или гепарином, одновременное использование кеторолака и терапевтических препаратов, влияющих на гемостаз, в том числе терапевтических доз антикоагулянтов (варфарин), профилактических низких доз гепарина (2500–5000 единиц каждые 12 часов) и декстранов, может быть связано с повышенным риском кровотечения.

По имеющимся данным при применении некоторых ингибиторов синтеза простагландинов наблюдается угнетение почечного клиренса лития, что приводит к увеличению концентрации лития в плазме крови. Во время терапии кеторолаком были зарегистрированы случаи повышенных концентраций лития в плазме крови.

Сопутствующее применение кеторолака и пробенецида приводило к повышению плазменных уровней и  $T_{1/2}$  кеторолака. Итак, одновременное применение кеторолака и пробенецида противопоказано.

НПВС не следует применять в течение 8–12 дней после приема мифепристона, поскольку может снижаться эффективность мифепристона.

При одновременном введении кеторолака и окспентифилина существует повышенная склонность к кровотечению.

#### **Лекарственные средства, которые в сочетании с кеторолаком следует принимать с осторожностью**

Как и при применении всех НПВС, с осторожностью назначать одновременно с кортикостероидами из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

При одновременном применении НПВС с антитромбоцитарными средствами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) повышается риск желудочно-кишечных кровотечений.

Сообщалось, что некоторые ингибиторы синтеза простагландинов уменьшают почечный клиренс метотрексата и таким образом увеличивают его токсичность.

Кеторолак трометамол не изменяет связывание дигоксина с белками плазмы. Исследования *in vitro* указывают, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг/мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2 % до 97,5 %, демонстрируя потенциальное двукратное увеличение уровней несвязанного кеторолака в плазме крови. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамида не меняют связывание кеторолака с белками плазмы крови.

У здоровых добровольцев с нормальным объемом крови кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида примерно на 20 %, поэтому при назначении кеторолака пациентам с сердечной декомпенсацией необходимо особое внимание.

Одновременное применение с мочегонными лекарственными средствами может уменьшить

диуретический эффект и увеличить риск нефротоксичности НПВС.

Как и при применении всех НПВС, с осторожностью следует одновременно назначать циклоспорин из-за повышенного риска возникновения нефротоксического действия.

Существует также риск развития нефротоксичности в том случае, если НПВС применять совместно с такролимусом.

НПВС могут ослаблять эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. При применении ингибиторов АПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II в сочетании с НПВС риск острой почечной недостаточности, как правило, обратимой, может быть повышен у некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у обезвоженных пациентов или у пациентов пожилого возраста). Поэтому такие комбинации следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Необходимо провести соответствующее титрование и уделить внимание мониторингу функции почек перед началом одновременного применения таких препаратов с периодическим контролем в дальнейшем.

НПВС могут ухудшать сердечную недостаточность, снижать скорость клубочковой фильтрации и повышать плазменные уровни сердечных гликозидов при одновременном применении с последними.

При применении кеторолака для облегчения послеоперационной боли уменьшается необходимость одновременного применения опиоидных анальгетических средств.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что НПВС могут повышать риск развития судорог, связанных с приемом хинолонов. Пациенты, принимающие НПВС и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог.

Одновременное применение НПВС с зидовудином приводит к повышению риска гематологической токсичности. Существует повышенный риск гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией и которые лечатся одновременно зидовудином и ибупрофеном.

В исследованиях на животных или человеке не было доказательств, что кеторолака трометамол индуцирует или ингибирует ферменты печени, участвующие в метаболизме самого кеторолака или других лекарств. Поэтому маловероятно, что кеторолак может изменить фармакокинетику других препаратов в результате механизмов индукции или ингибирования фермента.

### ***Особенности применения.***

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что кеторолак может быть связан с высоким риском серьезной желудочно-кишечной токсичности по сравнению с некоторыми другими НПВС, особенно при использовании не по зарегистрированным показаниям и/или в течение длительного времени.

Врачи должны знать, что у некоторых пациентов обезболивание наступает только через 30 минут после внутривенного или внутримышечного введения.

Следует избегать одновременного применения кеторолака с НПВС, в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму при использовании наименьшей эффективной дозы в течение наиболее короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов.

### ***Язвы, кровотечения и перфорация желудочно-кишечного тракта***

При применении всех НПВС наблюдались желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорация, в некоторых случаях с летальным исходом, при наличии или при отсутствии предупреждающих симптомов или серьезных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

В нерандомизированном, постмаркетинговом наблюдательном исследовании в условиях стационара повышенные показатели клинически серьезных кровотечений из ЖКТ наблюдались у пациентов < 65 лет, которые получали среднюю суточную дозу > 90 мг кеторолака внутримышечно по сравнению с пациентами, получавшими парентерально опиоид.

У пожилых людей наблюдается повышенная частота побочных реакций на фоне применения НПВС, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, в некоторых случаях – с летальным исходом.

Риск появления кровотечения, язвы или перфорации желудочно-кишечного тракта

увеличивается при приеме более высоких доз НПВС, в том числе внутривенно кеторолака. Риск увеличивается также у пациентов, имевших ранее язву, особенно с осложнениями: кровотечением или перфорацией, а также у пожилых людей. Риск появления серьезных с клинической точки зрения желудочно-кишечных кровотечений является дозозависимым. Этим пациентам следует начинать лечение по возможности с минимальной дозы. В таких случаях, а также в случаях приема аспирина в малых дозах или других лекарственных средств с повышенным риском нежелательных побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта можно рассматривать дополнительное применение гастропротекторов, например, мизопростола или ингибиторов протонной помпы. Возрастной риск желудочно-кишечных кровотечений и перфорации является общим для всех НПВС. По сравнению с молодыми людьми, пожилые пациенты имеют увеличенный период полураспада в плазме крови и сниженный плазменный клиренс кеторолака. Рекомендуется более длительный интервал дозирования.

НПВС следует назначать с осторожностью пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут обостряться. Пациенты с болезнями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно в пожилом возрасте, должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно кровотечения из желудочно-кишечного тракта), в частности на начальных этапах лечения. Если у пациента, получающего лечение внутривенно кеторолаком, обнаружилось желудочно-кишечное кровотечение или язвы, лечение необходимо прекратить.

Особую осторожность следует соблюдать пациентам, которые одновременно принимают лекарственные средства, способные повысить риск появления язвы или кровотечения: например, при применении внутрь кортикостероидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или антитромботических средств (например, аспирин).

Одновременное применение с антикоагулянтами (такими как варфарин) противопоказано.

Как и в случае с другими НПВС, частота и тяжесть желудочно-кишечных осложнений могут увеличиваться с увеличением дозы и длительности лечения внутривенно кеторолаком. Риск появления серьезных с клинической точки зрения желудочно-кишечных кровотечений является дозозависимым. Это особенно касается пожилых пациентов, получающих среднюю суточную дозу внутривенно кеторолака более 60 мг/сутки. Наличие язвенной болезни в анамнезе увеличивает вероятность развития серьезных желудочно-кишечных осложнений при терапии кеторолаком.

#### *Влияние на гемостаз*

Пациенты с нарушениями свертываемости крови не должны получать лечение кеторолаком. При сопутствующем применении кеторолака у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может повышаться риск возникновения кровотечения. Детальных исследований одновременного применения кеторолака и профилактических низких доз гепарина (2500-5000 единиц каждые 12 часов) и декстранов не проводили, поэтому такой режим тоже может повышать риск появления кровотечения. Пациенты, которые уже принимают антикоагулянты или требующие введения низких доз гепарина, не должны получать кеторолак. За состоянием пациентов, принимающих другие средства, негативно влияющие на гемостаз, при введении кеторолака следует внимательно наблюдать. В контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимых послеоперационных кровотечений составляла менее 1 %.

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. У пациентов с нормальной функцией кровотечения ее время увеличивалось, но не превышало нормальный диапазон, составляющий 2–11 минут. В отличие от пролонгированного действия после приема аспирина, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24–48 часов после отмены кеторолака.

В послерегистрационный период получено сообщение о кровотечениях из послеоперационных ран, связанных с неотложным парентеральным введением кеторолака внутривенно или внутримышечно во время операции. Поэтому кеторолак нельзя назначать пациентам, которым проведены операции с большим риском кровотечения или у которых неполная остановка кровотечения. Следует соблюдать осторожность в случае, когда стабильный гемостаз важен, например, при косметических или амбулаторно проведенных операциях, резекции

предстательной железы или тонзиллэктомии. При применении кеторолака наблюдаются гематомы и другие признаки кровотечения из ран, а также кровотечение из носа. Назначая кеторолак, следует принять во внимание его сходство с другими НПВС, которые ингибируют циклооксигеназу, и потенциальный риск кровотечения, особенно у пожилых пациентов.

#### *Кожные реакции*

При применении НПВС очень редко сообщалось о возникновении серьезных кожных реакций, в некоторых случаях – с летальным исходом, в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Самый высокий риск этих реакций возникает в начале курса лечения, причем первые проявления появляются в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Амбит следует отменить при первых проявлениях высыпаний на коже, повреждении слизистой оболочки или других признаков гиперчувствительности.

#### *Системная красная волчанка (СКВ) и смешанные заболевания соединительной ткани*

У пациентов с СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани возможен повышенный риск развития асептического менингита.

#### *Задержка натрия/жидкости при сердечно-сосудистых заболеваниях и периферических отеках*

Следует проявлять осторожность у пациентов с гипертонией и/или сердечной недостаточностью в анамнезе, так как сообщалось о задержке жидкости и отеках в связи с применением НПВС.

Задержка жидкости, гипертония и отеки отмечались у некоторых пациентов, принимавших НПВС, в том числе кеторолак, таким образом, кеторолак следует применять с осторожностью пациентам с сердечной декомпенсацией, гипертонией или аналогичными заболеваниями.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему и кровообращение головного мозга*

Необходимо внимательно наблюдать за состоянием пациентов с артериальной гипертензией и/или легкой и умеренной застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, поскольку сообщалось о задержке жидкости и отеках на фоне терапии НПВС.

По результатам клинических и эпидемиологических исследований применения коксибов и некоторых НПВС (особенно в больших дозах) может быть связано с небольшим увеличением риска возникновения артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). Хотя при лечении с использованием кеторолака не было выявлено увеличения частоты тромботических явлений, таких как инфаркт миокарда, данных недостаточно, чтобы исключить такой риск при использовании кеторолака.

Кеторолак назначать пациентам с неконтролируемой гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или сосудов головного мозга только после тщательной оценки всех преимуществ и рисков такого лечения. Так же следует взвешивать целесообразность назначения кеторолака пациентам группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, а также курильщикам).

#### *Пациенты с нарушением сердечно-сосудистой системы, функции почек и печени*

Необходимо с осторожностью назначать пациентам с патологиями, которые могут привести к снижению объема крови и/или почечного кровотока, когда почечные простагландины играют компенсаторную роль в поддержании почечной перфузии. В таких случаях применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) может дозозависимо стать причиной снижения выработки простагландинов и спровоцировать явную почечную недостаточность. Риск такой реакции наиболее высок у пациентов с нарушением водного баланса в результате потери крови или сильного обезвоживания, у пациентов с нарушением функции почек и печени, сердечной недостаточностью, у пожилых людей и пациентов, принимающих диуретики. В этой группе необходимо контролировать функцию почек. Обычно после прекращения лечения НПВС состояние пациента возвращается к исходному до начала лечения. Нарушенное восстановление потерянной жидкости/крови во время операции, вызывающее гиповолемию, может стать причиной почечной дисфункции, которая в свою очередь может усилиться при применении кеторолака. Следует корректировать снижение объема межклеточной жидкости; необходим тщательный контроль уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови и наблюдение за выведением мочи, пока объем крови не будет

соответствовать норме. У пациентов, которым проводят почечный диализ, клиренс кеторолака приблизительно в 2 раза меньше нормы, и конечный период полураспада увеличен примерно в 3 раза.

#### *Влияние на почки*

Как и другие НПВС, кеторолак следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек или с заболеванием почек в анамнезе, поскольку он является мощным ингибитором синтеза простагландинов. Следует соблюдать осторожность, так как при применении кеторолака и других НПВС наблюдалась нефротоксичность у пациентов с патологиями, которые могли привести к снижению объема крови и/или почечного кровотока, когда почечные простагландины играют компенсаторную роль при поддержке почечной перфузии.

В таких случаях применение кеторолака или других НПВС может дозозависимо стать причиной снижения выработки простагландинов и спровоцировать явную почечную недостаточность. К группе риска относятся пациенты с нарушенной функцией почек, гиповолемией, сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, пациенты, принимающие диуретики и пациенты пожилого возраста. Обычно после прекращения лечения кеторолаком или другими НПВП состояние пациента возвращается к исходному до начала лечения.

Также, как и с другими препаратами-ингибиторами синтеза простагландинов на фоне применения кеторолака трометамола, сообщали о повышении сывороточной мочевины, креатинина и калия, которые могут возникнуть после применения одной дозы препарата.

*Применение пациентам с нарушением функции почек:* поскольку кеторолака трометамол и его метаболиты выводятся в основном почками, кеторолак нельзя вводить пациентам со средними и тяжелыми нарушениями функции почек (креатинин в сыворотке крови > 160 мкмоль/л). Пациентам с легкими нарушениями функции почек следует подобрать меньшие дозы (не более 60 мг в сутки внутримышечно или внутривенно) и периодически контролировать функции почек.

*Применение пациентам с заболеваниями печени:* у пациентов с нарушенной функцией печени вследствие цирроза клиренс кеторолака и конечный период полураспада клинически значимо не меняется.

Возможно увеличение одного или нескольких показателей печеночных проб. Эти отклонения могут быть преходящими, оставаться неизменными или прогрессировать, если лечение продолжается. В контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1 % пациентов наблюдалось повышение АЛТ или АСТ (более чем в три раза выше нормы). Если появляются клинические симптомы, свидетельствующие о нарушении функции печени, или видимые системные проявления, применение кеторолака следует прекратить.

#### *Анафилактические (анафилактоидные) реакции*

Анафилактические (анафилактоидные) реакции (такие как анафилаксия, бронхоспазм, покраснение, сыпь, артериальная гипотензия, отек гортани и ангионевротический отек) могут появиться как у пациентов с ранее выявленной чувствительностью к аспирину, другим НПВС или к кеторолаку внутривенно, так и у тех, у кого ранее реакции повышенной чувствительности не наблюдались. Данные реакции возможны у лиц с ангионевротическим отеком, бронхоспастическими реакциями в анамнезе (например, с астмой) или полипами в носу. Такие анафилактоидные реакции как анафилаксия могут иметь летальный исход. Поэтому пациентам с астмой в анамнезе, пациентам с полным или частичным синдромом носовых полипов, отеком или бронхоспазмом кеторолак применять нельзя.

#### *Меры безопасности, связанные с фертильностью*

Как и при применении других ингибиторов синтеза циклооксигеназы/простагландинов, применение кеторолака может негативно влиять на фертильность; не рекомендуется применять женщинам, планирующим беременность. Женщинам, имеющим проблемы с оплодотворением или обследующимся в связи с бесплодием, следует прекратить применение кеторолака.

#### *Задержка жидкости и отек*

Задержка жидкости, гипертония и отеки отмечались у некоторых пациентов, которые принимали кеторолак, таким образом, кеторолак следует применять с осторожностью пациентам с сердечной декомпенсацией, гипертонией или аналогичными заболеваниями.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метотрексата с препаратами, угнетающими синтез простагландинов, поскольку они уменьшают почечный клиренс метотрексата и таким образом увеличивают его токсичность.

#### Злоупотребление и зависимость от лекарств

Кеторолак не вызывает зависимость. Никаких симптомов, связанных с отменой препарата, после внезапного прекращения применения внутривенно кеторолака не наблюдалось.

Это лекарственное средство содержит 10 об. % этанола (алкоголя), то есть 100 мг/мл, что эквивалентно 3 мл пива, 1,25 мл вина в дозе. Вреден для пациентов, больных алкоголизмом. Следует быть осторожным при применении беременным и женщинам, кормящим грудью, детям и пациентам с заболеваниями печени и большим эпилепсией.

1 мл раствора кеторолака трометамола для инъекций содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободен от натрия.

#### Применение в период беременности или кормления грудью.

В связи с доказанным влиянием НПВС на сердечно-сосудистую систему плода (раннее закрытие артериального протока), кеторолак противопоказан в период беременности, схваток или родов.

Не была подтверждена безопасность применения кеторолака беременным женщинам. В исследованиях на крысах и кроликах в токсичных для матери дозах препарата тератогенное действие не обнаружено. У крыс отмечено удлинение срока гестации и/или задержка родов. Были зарегистрированы врожденные аномалии на фоне применения НПВС у людей, однако их частота низкая и не наблюдается какой-либо заметной тенденции.

Подавление синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или развитие эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск выкидыша, сердечных пороков и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск появления сердечно-сосудистых пороков развития растет с менее чем 1 % до около 1,5 %. Считается, что риск возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения. В экспериментах на животных применение ингибиторов синтеза простагландинов приводит к пред- и послеимплантационным потерям и гибели эмбриона и плода. Кроме того, сообщали о повышенном количестве врожденных пороков развития, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний у животных, которым применяли ингибиторы синтеза простагландинов во время органогенеза.

Во время беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут способствовать развитию у плода следующих нарушений:

- сердечно-легочной токсичности (преждевременное закрытие открытого артериального протока и легочная гипертензия);
- почечной дисфункции, которая может развиться в почечную недостаточность с олигогидрамнионом;

*под конец беременности у матери и новорожденного:*

- возможность увеличения времени кровотечения, поскольку антиагрегантный эффект может наблюдаться даже при малых дозах;
- ингибирование сократительной деятельности матки, что может приводить к запоздалым или затяжным родам.

Примерно 10 % кеторолака проникает через плаценту.

#### Схватки и роды

Применение кеторолака противопоказано во время схваток и родов, так как в результате ингибирующего действия синтеза простагландинов он может негативно влиять на кроветворение плода и подавлять сокращение матки, тем самым увеличивая риск кровотечения.

Существует повышенная вероятность кровотечений как у матери, так и у ребенка.

#### Кормление грудью

Было продемонстрировано, что кеторолак и его метаболиты попадают к плоду и в молоко у животных. В низкой концентрации кеторолак был обнаружен в грудном молоке человека, поэтому он противопоказан для матерей, кормящих грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

У некоторых пациентов может наблюдаться головокружение, сонливость, усталость, нарушение зрения, головная боль, вертиго, бессонница или депрессия после применения кеторолака. Если такие расстройства наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Кеторолак предназначен для внутримышечной или болюсной внутривенной инъекции. Болюсные внутривенные дозы следует вводить в течение не менее 15 секунд. Кеторолак не следует применять для эпидурального или спинального введения.

Время начала обезболивающего эффекта после инъекций подобно и составляет около 30 минут с его максимальной интенсивностью в течение 1–2 часов. Средняя продолжительность анальгезии составляет 4–6 часов.

Подбор и коррекцию дозы следует проводить в соответствии с интенсивностью боли и ответной реакцией на введение препарата.

Постоянное внутримышечное введение многократных суточных доз кеторолака должно длиться не более 2-х дней, поскольку при длительном применении повышается риск развития побочных реакций. Опыт длительного применения ограничен, поскольку подавляющее большинство пациентов переводили на пероральный прием препарата или после периода внутримышечного введения пациенты больше не нуждались в обезболивающей терапии.

Вероятность возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу в течение кратчайшего промежутка времени, необходимого для контроля симптомов.

### ***Взрослые***

Рекомендованная начальная доза кеторолака составляет 10 мг с последующим введением по 10–30 мг каждые 4–6 часов (при необходимости). В начальном послеоперационном периоде кеторолак при необходимости можно вводить каждые 2 часа. Следует назначать минимальную эффективную дозу. Общая суточная доза не должна превышать 90 мг для пациентов молодого возраста, 60 мг – для пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с массой тела менее 50 кг. Максимальная длительность лечения не должна превышать 2 дня.

Пациентам с массой тела менее 50 кг дозу необходимо уменьшить.

Возможно сопутствующее применение опиоидных анальгетиков (морфина, петидина) для оптимального анальгетического эффекта в раннем послеоперационном периоде, когда боль наиболее острая. Кеторолак не имеет негативного влияния на связывание опиоидных рецепторов и не усиливает угнетение дыхания или седативное действие опиоидных препаратов. При использовании в сочетании с внутримышечным/внутривенным введением кеторолака суточная доза опиоида, как правило, меньше обычной. Тем не менее, побочные эффекты опиоидов все еще следует рассматривать, особенно при хирургическом вмешательстве.

### ***Пациенты пожилого возраста***

У пожилых людей повышенный риск серьезных последствий побочных реакций. Если применение НПВС считается необходимым, следует использовать самую низкую эффективную дозу в течение короткого времени. Во время терапии НПВС следует регулярно контролировать у пациента появление кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Общая суточная доза не должна превышать 60 мг.

### ***Нарушение функции почек***

Препарат противопоказан при нарушении функции почек умеренной и тяжелой степени. При менее выраженных нарушениях необходимо уменьшать дозировку (не выше 60 мг/сутки внутривенно или внутримышечно).

### ***Дети.***

Безопасность и эффективность применения у детей не установлены. Поэтому кеторолак не рекомендуется применять детям до 16 лет.

## ***Передозировка.***

### ***Симптомы***

Одноразовая передозировка кеторолаком в разное время приводила к боли в животе, тошноте, рвоте, гипервентиляции, пептическим язвам и/или эрозивному гастриту и нарушению функции почек, которые проходили после отмены препарата.

Может возникнуть желудочно-кишечное кровотечение. Могут наблюдаться гипертония, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома после приема НПВС, хотя такие симптомы возникают редко.

Кроме того, возможны головная боль, боль в эпигастрии, дезориентация, возбуждение, сонливость, головокружение, шум в ушах и обморок, а также редкие случаи диареи или единичные конвульсии.

Были зарегистрированы анафилактикоидные реакции при приеме терапевтических доз НПВС, которые также могут возникать в случае передозировки.

### ***Лечение***

Пациенты должны получать симптоматическое лечение и лечение, поддерживающее жизненно важные функции после передозировки НПВС. Специального антидота не существует. Диализ не приводит к существенному удалению кеторолака из крови из-за высокого связывания с белками.

Если передозировка, способная вызвать токсичность, проявляется в течение первого часа, можно использовать активированный уголь или промывание желудка в качестве терапии взрослых пациентов при угрозе жизни.

Кроме того, следует обеспечить соответствующий диурез. Также следует проводить мониторинг функции печени и почек, пациент должен находиться под наблюдением в течение по крайней мере 4 часов после приема такого количества препарата, которое может вызвать токсичность. При возникновении повторных или длительных судорог следует использовать диазепам. Также возможно применение других терапевтических мероприятий в зависимости от клинического состояния пациента.

## ***Побочные реакции.***

### **Постмаркетинговый период**

Следующие побочные эффекты могут возникать у пациентов, получающих внутривенно кеторолак; частота неизвестна, поскольку это были добровольные сообщения из популяции неопределенного размера.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Чаще всего наблюдаемые побочные явления имеют желудочно-кишечный характер. Может возникать пептическая язва, язва, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, иногда летальные, особенно у пожилых людей. Сообщали о тошноте, рвоте, диарее, запоре, диспепсии, боли/дискомфорте в животе, мелене, рвоте кровью, стоматите, язвенном стоматите, отрыжке, метеоризме, эзофагите, язве желудочно-кишечного тракта, ректальных кровотечениях, панкреатите, сухости во рту, ощущении переполнения желудка, обострении язвенного колита и болезни Крона. Реже наблюдался гастрит.

*Инфекции.* Асептический менингит (особенно у пациентов с существующими аутоиммунными нарушениями, такими как СКВ, смешанные заболевания соединительной ткани), с такими симптомами как скованность мышц шеи, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка или дезориентация.

*Со стороны крови и лимфатической системы.* Тромбоцитопения. Кроме того, наблюдаются пурпура, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы.* Анафилаксия, анафилактикоидные реакции, подобные анафилаксии анафилактикоидные реакции, которые могут иметь летальное последствие; реакции гиперчувствительности, такие как бронхоспазм, приливы, сыпь, гипотония, отек гортани.

Такие реакции возможны у лиц с ангионевротическим отеком, бронхоспастическими реакциями в анамнезе (например, с астмой или полипами в носу).

*Нарушение метаболизма и питания.* Анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

*Психические расстройства.* Патологическое мышление, депрессия, бессонница, беспокойство,

нервозность, психотические реакции, необычные сны, галлюцинации, эйфория, нарушение способности к концентрации, сонливость.

Наблюдались спутанность сознания и возбуждение.

*Со стороны нервной системы.* Головная боль, головокружение, судороги, парестезии, гиперкинезия, изменение ощущения вкуса.

*Со стороны органов зрения.* Расстройства зрения, нечеткость зрения, неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха.* Ощущение постоянного шума в ушах, потеря слуха, головокружение.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы.* Острая почечная недостаточность, повышение частоты мочеиспускания, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, задержка мочи, олигурия, гемолитико-уремический синдром, боль в боку (с или без крови в моче, с или без азотемии). Также, как и для других ингибиторов синтеза простагландина, сообщали о признаках почечной недостаточности, включая, но не ограничиваясь, повышение уровня креатинина и калия на фоне применения кеторолака, которые могут возникнуть после внутривенного введения одной дозы препарата.

*Со стороны сердца.* Сердцебиение, брадикардия, сердечная недостаточность.

*Со стороны сосудистой системы.* Гипертензия, гипотензия, гематомы, приливы, бледность, кровотечения послеоперационных ран.

По результатам клинических и эпидемиологических исследований, применение коксибов и некоторых НПВС (особенно в больших дозах) может быть связано с небольшим увеличением риска возникновения артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). Хотя при лечении с использованием кеторолака не было выявлено увеличение частоты тромботических явлений, таких как инфаркт миокарда, однако данных недостаточно, чтобы исключить такой риск при использовании кеторолака.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.* Женское бесплодие.

*Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения.* Астма, одышка, отек легких. Кроме того, наблюдалась носовое кровотечение.

*Гепатобилиарные нарушения.* Гепатит, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.* Эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, зуд, крапивница, пурпура, ангионевротический отек, потливость, буллезный дерматит, включая синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко).

Кроме того, наблюдались полиморфная эритема и повышенная светочувствительность кожи.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.* Миалгия, функциональные расстройства.

*Общие нарушения и осложнения в месте введения препарата.* Чрезмерная жажда, астения, отеки, реакции и боль в месте инъекции, лихорадка, боль в груди.

Также отмечались недомогание, повышенная утомляемость и увеличение массы тела.

*Лабораторные исследования.* Удлиненное время кровотечения, повышенный уровень мочевины в сыворотке крови, повышенный уровень креатинина, нарушение функциональных проб печени.

### ***Срок годности.***

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

### ***Условия хранения.***

Хранить в оригинальной упаковке. Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### ***Несовместимость.***

Амбит не стоит смешивать в одном шприце со следующими лекарственными средствами: морфина сульфат, петидина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, гидроксизина гидрохлорид, поскольку кеторолак выпадет в осадок.

Амбит совместим с физиологическим раствором, раствором декстрозы 5 %, раствором Рингера,

раствором Рингера лактата, раствором Плазмалита.

Совместимость кеторолака с другими лекарственными средствами неизвестна.

**Упаковка.**

По 1 мл в ампуле. По 10 ампул в блистере; по 1 блистеру в пачке. По 5 ампул в блистере; по 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.** АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 09.04.2020.