

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЕТОРОЛАК-ЛУБНИФАРМ

(KETOROLAC-Lubnypharm)

Склад:

діюча речовина: кеторолак (ketorolac);

1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг;

допоміжні речовини: етанол (96 %), натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин з жовтуватим відтінком, практично вільний від частинок.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A B15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолаку трометамол є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє аналгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) зрозумілий не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометамолу пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамол не має седативних або анксіолітичних властивостей.

Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості анальгезії. Аналгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Фармакокінетика.

Кеторолаку трометамол є рацемічною сумішшю [-]-S- та []R-енантіометричних форм, причому аналгетична активність зумовлена S-формою. Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко та повністю абсорбується. Середня максимальна плазматична концентрація у 2,2 мкг/мл досягається у середньому через 50 хвилин після введення одноразової дози 30 мг.

Лінійна фармакокінетика. У дорослих після внутрішньом'язового введення кеторолаку трометамолу у рекомендованих діапазонах дозування кліренс рацемату не змінюється. Це вказує на те, що фармакокінетика кеторолаку трометамолу у дорослих після одноразового або багаторазових внутрішньом'язових введень кеторолаку трометамолу є лінійною. При більш високих рекомендованих дозах спостерігається пропорційне підвищення концентрацій вільного та зв'язаного рацемату.

Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Кеторолак проникає через плаценту та у невеликих кількостях – у грудне молоко. Більше 99 % кеторолаку у плазмі крові зв'язано з білками у межах широкого діапазону концентрацій.

Таблиця приблизних середніх фармакокінетичних параметрів

Фармакокінетичні параметри (одиниці)	15 мг	30 мг	60 мг
Біодоступність (ступінь)	100 %		
T _{max} ¹ (хв)	33 ± 21*	44 ± 29	33 ± 21*
C _{max} ² (мкг/мл) (одноразове введення)	1,14 ± 0,32*	2,42 ± 0,69	4,55 ± 1,27*
C _{max} (мкг/мл) (у рівноважному стані при застосуванні 4 рази на добу)	1,56 ± 0,44*	3,11 ± 0,87*	Не застосовується [#]
C _{min} ³ (мкг/мл) (у рівноваженому стані при застосуванні 4 рази на добу)	0,47 ± 0,13*	0,93 ± 0,26*	Не застосовується
C _{avg} ⁴ (мкг/мл) (у рівноважному стані при застосуванні 4 рази на добу)	0,94 ± 0,29*	1,88 ± 0,59*	Не застосовується
V _b ⁵ (л/кг)	0,175 ± 0,039		

¹ Час досягнення максимальної плазмової концентрації.

² Максимальна концентрація у плазмі крові.

³ Мінімальна концентрація у плазмі крові.

⁴ Середня концентрація у плазмі крові.

⁵ Об'єм розподілу.

* Середнє значення було змодельоване з використанням даних плазмової концентрації, а стандартне відхилення було змодельоване з використанням відсоткового коефіцієнта варіації для даних значень C_{max} та T_{max}.

[#] Не застосовується, тому що 60 мг рекомендовано застосовувати тільки як одноразову дозу.

[середнє значення $\pm$ середнє відхилення (СВ)]

-

Метаболізм. Кеторолаку трометамол значною мірою метаболізується у печінці. Продуктами метаболізму є гідроксильовані та кон'юговані форми похідного препарату. Продукти метаболізму та деяка частина незміненого препарату виводяться із сечею.

Екскреція. Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів є нирковий. Приблизно 92 % введеної дози визначається у сечі: 40 % – у вигляді метаболітів та 60 % – у вигляді незміненого кеторолаку. Приблизно 6 % дози виводиться з калом. У дослідженні одноразової дози кеторолаку 10 мг (n = 9) було продемонстровано, що S-енантіомер виводиться вдвічі швидше за R-енантіомер, а кліренс не залежить від способу введення. Це означає, що співвідношення плазмових концентрацій S-енантіомера/R-енантіомера після кожної дози зменшується з часом. Відмінності між S- та R-формами в організмі людини незначні або відсутні. $T_{1/2}$ S-енантіомера кеторолаку трометамолу становить приблизно 2,5 години (СВ $\pm$ 0,4), а R-енантіомера – 5 годин (СВ $\pm$ 1,7).

В інших дослідженнях повідомляли, що $T_{1/2}$ рацемату становить 5–6 годин.

Накопичення. Кеторолаку трометамол, який вводили внутрішньовенно болюсно і кожні 6 годин протягом 5 днів здоровим добровольцям ($n = 13$), не продемонстрував суттєвої різниці у 1-й та 5-й день. Мінімальні рівні у середньому становили 0,29 мкг/мл ($CV \pm 0,13$) у 1-й день та 0,55 мкг/мл ($CV \pm 0,23$) у 6-й день. Рівноважний стан був досягнутий після четвертої дози. Кумуляція кеторолаку трометамолу в окремих групах пацієнтів (пацієнти літнього віку, діти, пацієнти з нирковою недостатністю або захворюваннями печінки) не досліджували.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення, $T_{1/2}$ рацемату кеторолаку трометамолу збільшувався з 5 до 7 годин у пацієнтів літнього віку (65–78 років) порівняно з молодими здоровими добровольцями (24–35 років).

Діти. Фармакокінетичні дані щодо внутрішньом'язового введення кеторолаку трометамолу дітям відсутні.

Ниркова недостатність. Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення препарату, середній $T_{1/2}$ кеторолаку трометамолу у пацієнтів із порушеннями функції нирок становить 6–19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку трометамолу у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із порушенням функції нирок майже немає ($r = 0,5$). У пацієнтів із захворюванням нирок значення AUC_8 кожного з енантіомерів підвищується майже на 100 % порівняно зі здоровими добровольцями. Об'єм розподілу подвоюється для S-енантіомера та збільшується на $1/5$ для R-енантіомера. Збільшення об'єму розподілу кеторолаку трометамолу вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Печінкова недостатність. Значення $T_{1/2}$, AUC_8 та C_{max} у 7 пацієнтів із захворюванням печінки суттєво не відрізнялися від показників здорових добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання. Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу, або до інших НПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів).
- Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.
- Наявна або підозрювана шлунково-кишкова кровотеча.
- Алергічні реакції, такі як бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими НПЗЗ в анамнезі (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій).

- Бронхіальна астма в анамнезі.
- Не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання та маніпуляцій на коронарних судинах, оскільки він затримує агрегацію тромбоцитів і протипоказаний також під час операції через підвищений ризик кровотечі.
- Тяжксерцева недостатність.
- Повний або частковий синдром носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму.
- Не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин).
- Печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність (рівень креатиніну у сироватці крові більше 160 мкмоль/л).
- Підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові та високий ризик кровотечі.
- Одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію.
- Гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.
- Вагітність, пологи, перейми та період годування груддю.
- Застосування дітям віком до 16 років.
- Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кеторолак значною мірою зв'язується з білками плазми крові (у середньому на 99,2 %). Кеторолаку трометамол не змінює фармакокінетику інших засобів через індукцію або інгібування ферментів.

Не можна застосовувати одночасно з кеторолаком.

Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин. Кеторолаку трометамол незначно зменшував зв'язування варфарину з білками плазми крові *in vitro* та не змінював зв'язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, що вказувало на потенційне дворазове збільшення рівнів незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму,

цетаміофену, фенітоїну, толбутаміду не змінюють зв'язування кеторолаку трометамолу з білками плазми крові. Одночасне застосування кеторолаку та профілактичне застосування гепарину у невеликих дозах (2500–5000 ОД за 12 годин) широко не вивчено, але може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі. Пацієнтам, які застосовують антикоагулянти або гепарин у малих дозах, не можна вводити кеторолак.

Антитромботичні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C). Підвищується ризик кровотечі у шлунково-кишковому тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

Антикоагулянти. При одночасному застосуванні з антикоагулянтами можливе посилення кровотеч. Одночасне застосування з антикоагулянтами (такими як варфарин) протипоказано.

Пентоксифілін. Одночасне застосування кеторолаку трометамолу і пентоксифіліну підвищує ризик появи кровотечі.

Інші НПЗЗ та ацетилсаліцилова кислота. При застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою зв'язування кеторолаку з білками плазми крові зменшується, хоча кліренс вільного кеторолаку не змінюється. Клінічне значення цього виду взаємодії невідоме, хоча, як і при застосуванні інших НПЗЗ, не можна одночасно призначати кеторолаку трометамол та ацетилсаліцилову кислоту або інші НПЗЗ через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ.

Діуретики. У деяких пацієнтів кеторолак здатен зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду і тiazидів. Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за пацієнтом слід уважно спостерігати щодо появи ознак ниркової недостатності, а також щоб упевнитися в ефективності діуретичних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»). У здорових добровольців з нормальним об'ємом крові кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %, тому при призначенні кеторолаку пацієнтам із серцевою декомпенсацією необхідна особлива увага.

Пробенецид. Супутнє застосування кеторолаку трометамолу і пробенециду призводило до зниження кліренсу кеторолаку і значного підвищення його плазматичних рівнів і $T_{1/2}$. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометамолу і пробенециду протипоказане.

Оксипентифілін. Не рекомендується у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку крововиливів.

Літій. Протипоказано одночасне застосування НПЗЗ і препаратів літію, оскільки можлива інгібіція ниркового кліренсу літію, збільшення концентрації літію у плазмі крові та токсичності літію.

Опіїодні аналгетики. Посилюється ефект опіїодних аналгетиків, що дозволяє зменшувати дозу останніх при знеболюванні.

Лікарські засоби в комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.

Антитромботичні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C).

Підвищується ризик кровотечі шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромболітичні засоби.

Одночасний прийом з НПЗЗ збільшує ризик кровотечі.

Метотрексат. Одночасно призначати слід з обережністю. Оскільки НПЗЗ можуть послабити функцію нирок, знизивши таким чином кліренс метотрексату, можливе збільшення його токсичності.

Інгібітори АПФ. Одночасне застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) підвищує ризик розвитку порушень функції нирок, зокрема у пацієнтів зі зменшеним об'ємом міжклітинної рідини.

НПЗЗ можуть зменшувати гіпотензивну дію інгібіторів АПФ. Про таку взаємодію слід пам'ятати при призначенні НПЗЗ разом з інгібіторами АПФ.

β-блокатори. Кеторолак та інші НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію β-блокаторів.

Антагоністи рецепторів ангіотензину-II. Кеторолак та інші НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію антагоністів рецепторів ангіотензину-II.

Протисудомні засоби. Повідомляли про поодинокі випадки виникнення судом під час одночасного застосування кеторолаку триметамолу та протисудомних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

Психотропні засоби. При одночасному застосуванні кеторолаку і психотропних засобів (флуоксетину, тіотексену, алпразоламу) повідомляли про виникнення галюцинацій.

Кортикостероїди. Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати кортикостероїди через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Хіноліни. Пацієнти, які приймають хіноліни, мають підвищений ризик виникнення судом.

Протидіабетичні засоби. НПЗЗ можуть посилити дію похідних сульфонілсечовини.

Противірусні засоби. Одночасне застосування НПЗЗ із зидовудином підвищує ризик гематологічної токсичності. Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих, які страждають на гемофілію та які лікуються одночасно зидовудином та ібупрофеном. Ритонавір може підвищити концентрацію НПЗЗ.

Такролімус. НПЗЗ збільшують ризик нефротоксичності.

Препарати, що містять часник, цибулю, гінкго дволопатеве, можуть посилювати ефект кеторолаку та підвищувати ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Неполяризуючі міорелаксанти. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку триметамолу і міорелаксантів не проводили. НПЗЗ можуть зменшити виведення баклофену (збільшується ризик токсичності). У дослідженнях на тваринах та у людей не було свідчень того, що кеторолаку триметамін індукує або інгібує ферменти печінки, які здатні метаболізувати його або інші препарати. Отже, не очікується, що кеторолак буде змінювати фармакокінетику інших препаратів шляхом механізму індукції або інгібування ферментів.

Циклоспорин. Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, протипоказано одночасне застосування циклоспорину через підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

Міфепристон. Після застосування міфепристону протягом 8-12 днів не слід застосовувати НПЗЗ, оскільки вони можуть послаблювати ефекти міфепристону.

Серцеві глікозиди. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації та підвищувати плазмові рівні серцевих глікозидів при одночасному застосуванні зостанніми.

Кеторолак не впливає на зв'язування дигоксину з протеїнами плазми крові. Дослідження *in vitro* показують, що в разі терапевтичної концентрації (300 мкг/мл) саліцилатів, а також у разі більшої їх концентрації ступінь зв'язування кеторолаку з протеїнами плазми крові зменшується з 99,2 до 97,5 %. Дигоксин, варфарин, парацетамол, фенітоїн і толбутамід у терапевтичних концентраціях не змінюють зв'язування кеторолаку з протеїнами крові. Оскільки кеторолак є сильнодіючим засобом і вміст його у плазмі крові незначний, малоймовірно, що він може суттєво витіснити інші лікарські засоби зі зв'язків з протеїнами плазми.

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

При застосуванні кеторолаку для полегшення післяопераційного болю зменшується необхідність одночасного застосування опіоїдних аналгетичних засобів.

Особливості застосування.

Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарі мають знати, що у деяких пацієнтів знеболення настає тільки через 30 хвилин після парентерального введення.

Слід уникати одночасного застосування кеторолаку та інших НПЗЗ, а також селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (див. розділ «Протипоказання»).

Комбіноване застосування кеторолаку триметамолу внутрішньом'язово та перорально дорослим пацієнтам не має перевищувати 2 дні.

При лікуванні пацієнтів із серцевою, нирковою або печінковою недостатністю, які приймають діуретики, або пацієнтів після хірургічного втручання з гіповолемією необхідно проводити ретельний контроль діурезу та функцій нирок.

Застосування пацієнтам літнього віку.

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) застосування НПЗЗ частіше спричиняє небажані побічні реакції, особливо кровотечу і перфорацію шлунково-кишкового тракту, у т.ч. з летальним наслідком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Збільшення такого роду ризику, пов'язаного з віком, характерне при застосуванні всіх НПЗЗ.

Порівняно з пацієнтами молодшого віку у цих пацієнтів збільшений плазмовий період напіввиведення і знижений кліренс у плазмі крові. Тому пацієнтам літнього віку не рекомендується призначати загальну добову дозу, що перевищує 60 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Епідеміологічні дані свідчать, що, порівняно з деякими іншими НПЗЗ, застосування кеторолаку (особливо не за затвердженими показаннями і/або тривалий час) може бути пов'язано з підвищеним ризиком порушень органів травної системи. Кеторолаку трометамол здатний спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту, наприклад кровотечу, виразку та перфорації шлунково-кишкового тракту. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамол, у будь-який час після симптомів-передвісників або без них і можуть мати летальні наслідки. Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії. Крім наявності в анамнезі виразкової хвороби, особливо з кровотечею або перфорацією, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія НПЗЗ, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я у цілому. У таких випадках слід ретельно зважити необхідність комбінувати НПЗЗ із гастропротекторами, наприклад з мізопростолом або інгібітором протонного насоса. Більшість спонтанних звітів про явища з боку травного тракту стосувалися пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, тому при лікуванні такої категорії хворих слід приділяти їм особливу увагу і при виникненні підозри кеторолак слід відмінити. Пацієнтам із групи ризику слід призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗЗ. Пацієнти (особливо літнього віку) з діагностованими порушеннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в анамнезі, повинні повідомляти про кожен абдомінальний симптом (особливо кровотечі шлунково-кишкового тракту). На згадані симптоми важливо звернути посилену увагу на початку лікування.

Якщо у пацієнта, який приймає кеторолак, діагностується кровотеча або виразка шлунково-кишкового тракту, застосування препарату слід припинити.

Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ пацієнтам із хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання.

НПЗЗ, включаючи кеторолак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розриву шлунково-кишкового анастомозу. Рекомендується ретельний медичний нагляд та обережність при застосуванні кеторолаку після операцій на шлунково-кишковому тракті.

Анафілактичні (схожі на анафілактичні) реакції.

Анафілактичні (схожі на анафілактичні) реакції (такі як анафілаксія, бронхоспазм, почервоніння, висипання, артеріальна гіпотонія, набряк гортані та ангіоневротичний набряк) можуть з'явитися як у пацієнтів з раніше виявленою чутливістю до аспірину, інших НПЗЗ або до кеторолаку внутрішньовенно, так і у тих, у кого раніше реакції підвищеної чутливості не спостерігалися. Такі реакції можливі в осіб із ангіоневротичним набряком, бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад, з астмою) або поліпами у носі. Ці анафілактичні реакції можуть бути летальними. Тому таким пацієнтам з астмою в анамнезі та пацієнтам з повним або частковим синдромом носових поліпів, ангіоневротичним набряком або бронхоспазмом кеторолак застосовувати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Гематологічні ефекти.

Не можна призначати кеторолак пацієнтам з порушеннями коагуляції. При супутньому застосуванні кеторолаку трометамолу пацієнтам, які отримують антикоагулянтну терапію, підвищується ризик виникнення кровотечі. Детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 ОД кожні 12 годин) не проводили. Такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні

отримувати кеторолаку трометамол. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометамолу слід пильно спостерігати. Клінічні дослідження довели, що частота післяопераційної кровотечі становить менше 1 %. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальною функцією кровотечі її час збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, що становить 2-11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії після прийому ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24-48 годин після відміни кеторолаку. Пацієнтам, яким робили операцію з високим ризиком кровотечі або неповним гемостазом, кеторолаку трометамол застосовувати не можна. Слід дотримуватися обережності у випадку, коли стабільний гемостаз є важливим, наприклад при косметичних або амбулаторно проведених операціях, резекції передміхурової залози або тонзилектомії. При застосуванні кеторолаку спостерігаються гематоми та інші ознаки кровотечі ран, а також кровотеча з носа.

Призначаючи кеторолак, слід взяти до уваги його схожість з іншими НПЗЗ, які інгібують циклооксигеназу, і потенційний ризик кровотечі, особливо у пацієнтів літнього віку. Кеторолаку трометамол не є анестетиком і не має седативних або анксиолітичних властивостей.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші НПЗЗ, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може проявляти токсичний вплив на нирки (наприклад: гломерулярний нефрит, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирок, нефротичний синдром, гостра ниркова недостатність), тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або з хворобами нирок в анамнезі. До групи ризику належать пацієнти з порушеною функцією нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, з порушенням функції печінки; пацієнти, які застосовують діуретики та пацієнти літнього віку. Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів, у яких внаслідок хвороби можливе зменшення об'єму крові і/або кров'яного потоку в нирках, де простагландини відіграють важливу роль у збереженні перфузії. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити дозозалежне гальмування синтезу простагландинів і ниркову недостатність.

Кеторолак може підвищити рівень сечовини, креатиніну та іонів калію в сироватці крові; відхилення від норми спостерігаються навіть після введення однієї дози. Після припинення терапії НПЗЗ стан пацієнтів зазвичай нормалізується.

Пацієнти з менш вираженим порушенням ниркової функції повинні отримувати нижчі дози кеторолаку (не більше 60 мг на добу, внутрішньом'язово). За станом нирок таких пацієнтів необхідно пильно спостерігати. Перед початком лікування пацієнти мають бути добре гідратовані. Недостатнє переливання рідини/крові під час хірургічних операцій з подальшою гіповолемією може спричинити дисфункцію нирок, яка загострюється при введенні кеторолаку. Слід коригувати зниження об'єму міжклітинної рідини; необхідний ретельний контроль рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові і спостереження за виведенням сечі, поки об'єм крові не буде відповідати нормі.

У пацієнтів, яким робили гемодіаліз, кліренс кеторолаку був знижений приблизно наполовину від нормальної швидкості, а термінальний $T_{1/2}$ збільшувався майже втричі.

Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку. Повідомлення свідчать про зв'язок застосування НПЗЗ із затримкою рідини в організмі і набряком. Тому за станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або з незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати.

Щоб мінімізувати потенційний ризик розвитку побічних кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого проміжку часу. Кеторолаку трометамол можна призначати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або судин головного мозку тільки після ретельного обмірковування всіх переваг та недоліків такого лікування. Так само необхідно зважувати доцільність призначення кеторолаку перед початком тривалого лікування пацієнтів групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курців).

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може асоціюватися з незначним підвищенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не можна виключити такий ризик і для кеторолаку.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки. Кеторолаку трометамол слід з обережністю призначати пацієнтам із порушенням функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. У пацієнтів з порушеною функцією печінки внаслідок цирозу кліренс кеторолаку та термінальний період напіввиведення клінічно значуще не змінюється.

Можливе збільшення одного або декількох показників печінкових проб. Значні підвищення (більше ніж втричі за норму) АЛТ та АСТ у сироватці крові спостерігалися у менше 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках – летальні. Кеторолак слід відмінити у випадку появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).

Респіраторна система. Слід контролювати стан пацієнта у зв'язку з імовірністю розвитку бронхоспазму.

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини.

У пацієнтів із системним червоним вовчаком та різними змішаними захворюваннями сполучної тканини підвищується ризик розвитку асептичного менінгіту.

Дерматологічні. У зв'язку з застосуванням НПЗЗ в дуже рідкісних випадках були повідомлення про серйозні реакції шкіри, такі як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування, причому перші прояви з'являються у більшості випадків упродовж першого місяця лікування. Пацієнтам слід припинити лікування препаратом при першій появі висипів, пошкодженні слизових оболонок або при інших проявах гіперчутливості.

Затримка рідини та набряки. Повідомлялося про затримку рідини та набряк під час застосування кеторолаку, тому його слід призначати з обережністю пацієнтам із серцевою декомпенсацією, артеріальною гіпертензією або подібними станами.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Цей лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (алкоголю) менше 100 мг/дозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування кеторолаку трометамолу протипоказане у період вагітності, під час переймів та пологів через відомі ефекти НПЗЗ на серцево-судинну систему плода.

Вагітність.

Безпека застосування у період вагітності не доведена. Доведено, що кеторолак долає плацентарний бар'єр і потрапляє також в організм плода. У зв'язку з цим кеторолаку трометамол протипоказаний у період вагітності та під час пологів.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик спонтанного абортів, серцевих аномалій та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцевих аномалій збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості терапії. Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до частішої втрати заплідненої яйцеклітини до імплантації і переривання вагітності після імплантації, а також збільшує ризик летальності ембріона і плода. Крім того, були отримані повідомлення про більш частий розвиток різних аномалій, у тому числі серцево-судинних аномалій, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування кеторолаку трометамолу може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування.

У період вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити у плода:

- кардіопульмональну токсичність (з передчасним закриттям *ductus arteriosus* і легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком **олігогідрамніону** (зменшення кількості амніотичної рідини) (**див. вище**).

Наприкінці вагітності у матері та новонародженого ці ліки можуть:

- подовжити час кровотечі через антиагрегантну дію, яка може проявитися навіть у разі застосування дуже малих доз;
- інгібувати скорочення матки, що може призвести до затримки пологів або затяжних пологів.

Тому застосування кеторолаку протипоказано під час всієї вагітності.

Годування груддю.

Кеторолак у низькій кількості проникає у грудне молоко, тому лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність.

При застосуванні інших інгібіторів синтезу циклооксигенази/простагландинів застосування кеторолаку може негативно впливати на фертильність; не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають проблеми із запліднення або обстежуються у зв'язку з безпліддям, слід припинити застосування кеторолаку.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

На період лікування необхідно утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій, у зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій з боку нервової системи. Деякі пацієнти під час лікування кеторолаком можуть відчувати запаморочення, втому, сонливість, вертиго, порушення зору, безсоння та депресію.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, максимальне знеболювання настає через 1-2 години. Загалом середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2 днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважну більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Ризик виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

Лікарський засіб не можна вводити епідурально або інтраспінально.

Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометамолу становить 10 мг (0,3 мл препарату) із наступним введенням по 10-30 мг (0,3-1 мл препарату) кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамол при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг (3 мл препарату) для пацієнтів молодого віку, 60 мг (2 мл препарату) - для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити.

Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів.

Для пацієнтів, які парентерально отримують препарат і яких переводять на пероральний прийом кеторолаку трометамолу (таблетки), загальна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок та з масою тіла менше 50 кг). У той день, коли змінюють лікарську форму, доза

перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначати найнижче значення діапазону дозування. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Кеторолак протипоказаний при порушенні функції нирок помірного та важкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не вище 60 мг/добу внутрішньом'язово).

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми: загальмований стан, летаргія, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, кишково-шлункова кровотеча, артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома, судоми. Повідомлялося про розвиток анафілактоїдних реакцій.

Одноразові передозування кеторолаку у різний час призводили до болю у животі, нудоти, блювання, гіпервентиляції, пептичних виразок та/або ерозивного гастриту, порушення функції нирок, що минали після відміни препарату.

При введенні 360 мг кеторолаку внутрішньом'язово протягом 5 днів спостерігалися болі в животі і пептичні виразки, які виліковувалися після припинення застосування препарату. У разі передозування спостерігаються також нудота, головний біль, запаморочення, порушення орієнтації, дзвін у вухах і гіпервентиляція. Повідомляли про спроби самогубства. Після умисного передозування спостерігався метаболічний ацидоз.

Лікування: терапія симптоматична та підтримуюча. Специфічний антидот відсутній. Пацієнтам не пізніше 4 годин після застосування препарату із симптомами передозування або після великого передозування (при прийомі пероральної дози, яка у 5-10 разів більша за звичайну) необхідно викликати блювання, прийняти активоване вугілля (60-100 г для дорослих) та/або прийняти осмотичний проносний засіб. Застосування форсованого діурезу, алкілування сечі, гемодіалізу або переливання крові неефективні через високе зв'язування препарату з білками плазми крові. Слід проводити ретельне спостереження за пацієнтом, контролювати функції печінки і нирок. При тривалих судомах рекомендується лікування діазепамом внутрішньовенно.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що виникали частіше, ніж поодинокі випадки, класифіковані за системами органів та частотою: дуже часто ($> 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо

встановити за наявними даними).

З боку травної системи: найчастішими небажаними побічними реакціями, які спостерігаються, є порушення ШКТ. Можливі ерозивно-виразкові ураження ШКТ, перфорація виразки, кровотеча (гематемезис, мелена), іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку) (див. розділ «Особливості застосування»). Отримано повідомлення про такі побічні ефекти: нудота, блювання, диспепсія, відчуття дискомфорту у животі, абдомінальний біль, спазм або печіння в епігастральній ділянці, зміни смаку, діарея, сухість у роті, відчуття спраги, метеоризм, запор, гострий панкреатит, відчуття переповнення шлунка, езофагіт, відрижка, загострення коліту та хвороби Крона, виразковий стоматит; нечасто: гастрит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто: холестатична жовтяниця, гепатит; частота невідома: порушення функції печінки, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ, печінкова недостатність.

З боку нервової системи: нечасто: сонливість, психотичні реакції, головний біль, порушення концентрації уваги, патологічне мислення, вертиго, асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини з такими симптомами: гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміни настрою, неспокій), нервозність, галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани; частота невідома: безсоння, ейфорія, запаморочення, тривожність, астеничний синдром, парестезія, функціональні порушення, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, дратівливість, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, дезорієнтація, гіперкінезія.

З боку серцево-судинної системи: часто: блідість; нечасто: прискорене серцебиття, пальпітація, біль у грудях; частота невідома: брадикардія, припливи. Були повідомлення про розвиток набряків, артеріальної гіпертензії або гіпотензії, серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ (особливо у великих дозах і тривалий час). Зростання ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів кровотворення: частота невідома: апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку дихальної системи: нечасто: бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми, набряк легень; частота невідома: бронхоспазм, диспное, набряк гортані.

З боку сечовидільної системи: нечасто: гемолітико-уремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура), гостра ниркова недостатність; частота невідома: нефротоксичність, у тому числі підвищення частоти сечовипускання, олігурія, біль у боку (з/без гематурії), інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, дизурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну та сечовини, папілярний некроз, біль у попереку, гематурія, азотемія. Застосування кеторолаку (навіть після введення одноразової дози внутрішньовенно), як і інших препаратів, які інгібують синтез простагландинів у нирках, може спричинити виникнення ознак ниркової недостатності, що не обмежуються підвищенням рівня креатиніну та калію в крові.

З боку шкіри: часто: свербіж, пурпура; нечасто: ексfolіативний дерматит (гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення і/або болючість піднебінних мигдалин); частота невідома: фотосенсибілізація, шкірні висипи (включаючи макуло-папульозні висипання), бульозні реакції, мультиформна еритема.

З боку системи гемостазу: нечасто: кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальні крововиливи, крововиливи під шкіру, зниження швидкості згортання крові; частота невідома: підвищення часу кровотечі, гематоми.

З боку репродуктивної системи: частота невідома: жіноче безпліддя.

З боку імунної системи: алергічні реакції, у т. ч. нечасто – анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипи, кропив'янка, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задишка, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання; дуже рідко: зловиясна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк. Такі реакції можливі в осіб з ангіоневротичним набряком і бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад, з астмою або поліпами в носі).

З боку органів чуття: нечасто: зниження слуху, втрата слуху, дзвін у вухах, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття; частота невідома: неврит зорового нерва.

Загальні порушення: частота невідома: міалгія, підвищена пітливість; рідко: болючість, зміни у місці введення.

Інші: часто: набряки обличчя, гомілок, пальців, ступень, набряк язика, збільшення маси тіла, анорексія, підвищене потовиділення, гарячка з ознобом або без, сепсис.

Зміни лабораторних показників: частота невідома: відхилення від норми у функціональних тестах печінки.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері з плівки, по 1 або 2 блістери в пачці.

По 1 мл в ампулі; по 10 ампул у пачці з картону з картонними перегородками.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.