

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Кетолонг - Дарниця®

(ketolong - Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: ketorolac tromethamine;

1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору зі слабким жовтуватим відтінком, плоскоциліндричної форми, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолаку трометамін – ненаркотичний анагетик. Це нестероїдний протизапальний засіб (далі – НПЗЗ), що проявляє протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається анагетиком периферичної дії. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. Після застосування кеторолаку трометаміну у контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось явищ, які б свідчили про пригнічення дихання. Кеторолаку трометамін не спричиняє звуження зіниць.

Фармакокінетика.

Кеторолаку трометамін швидко та повністю абсорбується після перорального застосування з піковою концентрацією 0,87 мг/кг у плазмі крові через 45 хвилин після прийому разової дози 10 мг. Кеторолак дуже важко проникає в тканину мозку. Незначна його кількість може бути виявлена в грудному молоці. В організмі здорової людини метаболізується менше 50 % введеної

доз. Важливими метаболітами є глюкуронід-кон'югат та 4-гідрокси-кеторолак, метаболіти яких уже фармакологічно неактивні. У людини після застосування разової або багаторазових доз фармакокінетика кеторолаку є лінійною. Стаціонарні рівні у плазмі крові досягаються через 1 день при застосуванні 4 рази на добу. При тривалому дозуванні змін не спостерігалось. У здорових добровольців термінальний період напіввиведення з плазми крові становить 4 – 6 годин (у середньому 5,4 години). Період напіввиведення з плазми крові зростає у пацієнтів з нирковою недостатністю та у літніх пацієнтів. В осіб літнього віку (середній вік 72 роки) він становить 6,2 години. Після введення разової внутрішньовенної дози об'єм розподілу становить 0,25 л/кг, період напіввиведення – 5 годин, а кліренс – 0,55 мл/хв/кг. Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів (кон'югатів та р-гідроксиметаболітів) є сеча (90 %), а решта виводиться з калом. Їжа, багата жирами та важкозасвоювана, зменшує швидкість абсорбції, але не об'єм, у той час як антациди не впливають на абсорбцію кеторолаку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кеторолаку чи до інших НПЗЗ або до будь-якого компонента лікарського засобу;
- пацієнти з активною та/або рецидивуючою пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією в анамнезі, що пов'язані з прийомом НПЗЗ, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею (два та більше епізодів) в стадії загострення або в анамнезі;
- прояви гіперчутливості, такі як бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- бронхіальна астма в анамнезі;
- не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах у зв'язку з пригніченням агрегації тромбоцитів, що може викликати кровотечу;
- тяжка серцева 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/тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну у сироватці крові понад 160 мкмоль/л);

- підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі;
- одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;
- порушення гемопоезу невідомої етіології;
- гіповолемія, дегідратація;
- ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- лікарський засіб протипоказаний під час вагітності, при переймах і пологах та під час годування груддю;
- діти та підлітки віком до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кеторолак легко зв'язується з білками плазми крові (середнє значення 99,2 %), а ступінь зв'язування залежить від концентрації.

Не можна застосовувати одночасно з кеторолаком.

У зв'язку з можливістю виникнення побічних ефектів кеторолак не можна призначати з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, або пацієнтам, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, через ризик виникнення тяжких побічних реакцій.

Тромбоксан. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує концентрацію тромбоксану та продовжує час кровотечі. На відміну від тривалих ефектів від ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів відновлюється протягом 24-48 годин після припинення прийому кеторолаку.

Антикоагулянти. Хоча в дослідженнях не виявлено значної взаємодії між кеторолаком і варфарином або гепарином, одночасне застосування кеторолаку та терапії, що впливає на гемостаз, включаючи терапевтичні дози антикоагулянтів (варфарин), гепарину у профілактичному низькому дозуванні (2500-5000 одиниць 12 годин на годину) та декстрани може підвищувати ризик кровотечі. Одночасне застосування з антикоагулянтами (такими як варфарин) протипоказано.

Солі літію. Можливе пригнічення ниркового кліренсу літію деякими лікарськими засобами, що інгібують синтез простагландину, призводить до підвищення плазмової концентрації літію. Повідомлялося про випадки підвищення концентрації літію в плазмі крові під час терапії кеторолаком.

Пробенецид. Пробенецид не слід вводити одночасно з кеторолаком через зниження плазмового кліренсу та обсягу розподілу кеторолаку, через збільшення концентрації кеторолаку в плазмі крові та через збільшення періоду його напіввиведення.

Міфепристон. НПЗЗ не слід призначати протягом 8-12 діб після застосування міфепристону,

оскільки НПЗЗ можуть послаблювати ефект міфепристону.

Пентоксифілін (окспентифілін). Не рекомендується, у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку крововиливів.

Лікарські засоби у комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.

Глюкокортикостероїди. Як і з усіма НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати кортикостероїдні лікарські засоби через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотечі.

Антитромбоцитарні лікарські засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо НПЗЗ призначати у комбінації з антиагрегантними засобами та селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Метотрексат. Рекомендується бути обережними при одночасному призначенні метотрексату, оскільки повідомлялося, що деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують кліренс метотрексату і тому, можливо, підвищують його токсичність.

Діуретики. У здорових осіб з нормоволемією кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %, отже, з особливою обережністю слід призначати лікарський засіб пацієнтам із серцевою декомпенсацією.

Серцеві глікозиди. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість гломерулярної фільтрації та підвищувати рівні серцевих глікозидів у плазмі крові у разі одночасного введення із серцевими глікозидами.

Одночасне призначення разом із діуретиками може призводити до послаблення діуретичного ефекту та підвищення ризику нефротоксичності НПЗЗ.

Антибіотики циклоспоринового ряду. Кеторолак рекомендується з обережністю призначати одночасно з циклоспорином через підвищений ризик розвитку нефротоксичності.

Такролімус. Існує можливий ризик прояву нефротоксичності, якщо НПЗЗ призначати разом із такролімусом.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Кеторолак та інші НПЗЗ можуть послаблювати ефект гіпотензивних засобів. У разі одночасного застосування кеторолаку з інгібіторами АПФ чи антагоністами БРА існує підвищений ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів зі зменшеним об'ємом крові в організмі або пацієнтів літнього віку. У разі застосування такої комбінації, у цих пацієнтів необхідний ретельний моніторинг ниркової функції на початку лікування та періодично впродовж терапії.

Опіїодні анальгетики. Опіїодні анальгетики (наприклад, морфін, петидин) можна застосовувати паралельно, кеторолак не впливає на зв'язування опіїодних лікарських засобів та не посилює депресію дихання або седативну дію, яку спричиняють опіїоди. Було продемонстровано, що у випадках післяопераційного болю одночасне застосування кеторолаку з опіїодними анальгетиками знижувало потребу в останніх.

Застосування таблеток кеторолаку після прийому їжі з високим вмістом жиру призводило до зниження пікової концентрації кеторолаку в плазмі крові та збільшувало час досягнення пікової концентрації приблизно на 1 годину. Антацидні засоби не впливають на ступінь

абсорбції.

Хінолони. Пацієнти, які приймають НПЗЗ і хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом.

Одночасне застосування НПЗЗ із зидовудином призводить до підвищення ризику гематологічної токсичності. Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих, які страждають на гемофілію та які лікуються одночасно зидовудином та ібупрофеном.

Лікарські засоби, що містять часник, цибулю, ginkgo biloba, можуть посилювати ефект кеторолаку та підвищувати ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Вплив на результати лабораторних аналізів. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

Малоймовірно, що наступні лікарські засоби взаємодіють з кеторолаком.

Кеторолак не впливає на зв'язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують на те, що при терапевтичних концентраціях саліцилату (300 мкг/мл) та вище зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно від 99,2 % до 97,5 %. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, парацетамолу, ацетамінофену, фенітоїну та толбутаміду не впливали на зв'язування кеторолаку з білками плазми крові. Оскільки кеторолак є високоактивним лікарським засобом та наявна його концентрація у плазмі крові низька, не очікується, що він буде істотно заміщувати інші лікарські засоби, зв'язані з білками плазми крові.

У дослідженнях на тваринах та у людей не було свідчень того, що кеторолак індукує або інгібує ферменти печінки, які здатні метаболізувати його або інші лікарські засоби. Отже, не очікується, що кеторолак буде змінювати фармакокінетику інших лікарських засобів шляхом механізму індукції або інгібування ферментів.

Протиепілептичні засоби. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення нападів епілепсії під час одночасного застосування кеторолаку та протиепілептичних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

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

Особливості застосування.

Для зниження ризику розвитку небажаних ефектів, лікування кеторолаком повинно проводитись протягом якнайменшого проміжку часу та у найнижчих дозах, необхідних для контролю болю. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 5 днів.

Шлунково-кишкова кровотеча, утворення виразок та перфорація.

Про шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразок або перфорації, що можуть бути летальними, повідомлялося у разі застосування НПЗЗ (включаючи і кеторолак), у будь-який час протягом лікування з або без симптомів-передвісників або у разі тяжких порушень з боку травного тракту в анамнезі. Ризик розвитку тяжких шлунково-кишкових кровотеч, виразки або

перфорації залежить від дозування і зростає зі збільшенням дози у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо це ускладнено кровотечею або перфорацією та у пацієнтів літнього віку. Тому, цим пацієнтам слід розпочати лікування з найменшої доступної дози, особливо це стосується пацієнтів літнього віку та виснажених пацієнтів, які застосовують кеторолак у середній добовій дозі понад 60 мг. Найбільша кількість летальних випадків внаслідок розвитку шлунково-кишкових побічних реакцій, пов'язаних з прийомом НПЗП спостерігалась у літніх або виснажених пацієнтів. Потрібно попередити таких пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які незвичні симптоми з боку ШКТ (особливо шлунково-кишкові кровотечі) особливо на початкових стадіях лікування. Для цих пацієнтів, а також для пацієнтів, які одночасно застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що можуть збільшувати ризик для травного тракту, слід розглянути можливість комбінованого лікування із захисними засобами (наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи). Кетолонг-Дарниця® з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують паралельно медикаментозне лікування, що може збільшувати ризик утворення виразок або кровотечі, таких як пероральні кортикостероїди, СІЗЗС або антитромбоцитарні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразок у пацієнтів, які отримують Кетолонг-Дарниця®, курс лікування слід припинити.

НПЗП, 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.

НПЗП слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника (хвороба Крона, виразковий коліт).

Гематологічні ефекти.

Пацієнтам із порушенням згортання крові не слід призначати Кетолонг-Дарниця®. У пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, може виникнути підвищений ризик кровотечі, якщо вони одночасно застосовують кеторолак. Стан пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, що можуть впливати на швидкість зупинки кровотечі, слід ретельно спостерігати при призначенні їм кеторолаку. У контрольованих клінічних дослідженнях частота випадків значної післяопераційної кровотечі становила менше 1 %. Кеторолак інгібує агрегацію тромбоцитів та подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальним часом кровотечі тривалість кровотечі збільшувалась, але не виходила за межі норми значень у 2-11 хвилин. На відміну від тривалого впливу внаслідок застосування ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24-48 годин після відміни кеторолаку. Кеторолак не слід призначати пацієнтам, які перенесли операцію з високим ризиком кровотечі або неповною її зупинкою. Слід бути обережним, якщо обов'язкова зупинка кровотечі є критичною.

Порушення дихальної функції.

Необхідна обережність у разі застосування лікарського засобу пацієнтам із бронхіальною астмою (або з астмою в анамнезі), оскільки повідомлялося, що НПЗП у таких пацієнтів пришвидшує виникнення бронхоспазму.

Вплив на нирки.

Повідомлялося, що інгібітори біосинтезу простагландинів (включаючи НПЗП) чинять нефротоксичну дію. З обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із порушеннями функції нирок, серця, печінки та при наявності раніше перенесених захворювань нирок, оскільки застосування НПЗП може призводити до погіршення функції нирок внаслідок

пригнічення синтезу простагландинів (див. вище). Оскільки кеторолаку трометамол та його метаболіти в основному виводяться через нирки, пацієнти із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (креатинін сироватки крові > 160 мкмоль/л) не повинні приймати Кетолонг-Дарниця®. Пацієнтам із незначними порушеннями функції нирок призначати менші дози кеторолаку (що не перевищують 60 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно), а також слід ретельно контролювати стан нирок у таких пацієнтів. Як і для інших лікарських засобів, що інгібують синтез простагландинів, повідомлялося про випадки підвищення у сироватці крові сечовини, креатиніну та калію під час прийому кеторолаку, що можуть траплятися після прийому однієї дози. Відміна лікарського засобу, зазвичай, призводить до відновлення функції нирок.

Порушення з боку серцево-судинної системи, нирок та печінки.

З обережністю призначають лікарський засіб пацієнтам зі станами, що призводять до зменшення об'єму крові та/або ниркового потоку крові, коли простагландини нирок відіграють підтримуючу роль у забезпеченні ниркової перфузії. У цих пацієнтів необхідно контролювати функцію нирок. Зменшення об'єму слід корегувати та ретельно контролювати вміст у сироватці крові сечовини та креатиніну, а також об'єм сечі, що виводиться, поки у пацієнта не наступить нормоволемія, оскільки існує ризик розвитку ниркової недостатності у разі невиконання цих рекомендацій.

У пацієнтів, які перебувають на нирковому діалізі, кліренс креатиніну був зменшений приблизно вдвічі порівняно з нормальною швидкістю, а час кінцевого напіввиведення збільшувався приблизно втричі.

Кеторолак слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Значне підвищення (більше ніж у 3 рази за норму) АЛТ та АСТ в сироватці крові спостерігалось у контрольованих клінічних дослідженнях менш ніж у 1 % пацієнтів. Крім того, повідомляли про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках – летальні.

Пацієнти з порушенням функції печінки внаслідок цирозу не мали будь-яких клінічно важливих змін у кліренсі кеторолаку або остаточного періоду напіввиведення. Можуть спостерігатися граничні підвищення значень за даними одного або більше функціональних тестів печінки (АЛТ/АСТ). Ці відхилення від норми можуть бути тимчасовими, можуть залишатися без змін або можуть прогресувати при продовженні лікування. Якщо клінічні ознаки та симптоми вказують на розвиток захворювання печінки або якщо спостерігаються системні прояви, Кетолонг-Дарниця® слід відмінити.

З обережністю призначати Кетолонг-Дарниця® пацієнтам з кардіоваскулярними порушеннями в анамнезі.

Затримка рідини та набряки.

Повідомлялося про затримку рідини, гіпертензію та набряк під час застосування кеторолаку, тому його слід призначати з обережністю пацієнтам із легкою та помірною серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією або подібними станами.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

Наразі немає достатньої інформації, щоб оцінити такий ризик для кеторолаку трометаміну.

Пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями мають перебувати під наглядом лікаря, оскільки застосування лікарського засобу може бути пов'язане з дещо підвищеним ризиком виникнення артеріальних тромботичних подій (наприклад: інфаркт міокарда або інсульт). Клінічні випробування та епідеміологічні дані говорять про те, що використання коксибів та деяких НПЗЗ (переважно у високих дозах) може бути пов'язане з дещо підвищеним ризиком виникнення артеріальних тромботичних подій (наприклад: інфаркт міокарда або інсульт). Хоча лікування кеторолаком не продемонструвало збільшення частоти тромботичних подій, таких як інфаркт міокарда, даних недостатньо для того, щоб виключити такий ризик для кеторолаку.

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.

Анафілактичні реакції

Анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи, але не обмежуючись анафілаксією, бронхоспазмом, почервонінням, висипом, гіпотензією, набряком гортані та ангіоневротичним набряком) виникали у пацієнтів із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти або до будь-якого іншого НПЗЗ або внутрішньовенного введення кеторолаку в анамнезі. Вони також можуть зустрічатися у людей з ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом (наприклад, астмою) та аденоїдами. Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть повільно розвиватись. Тому кеторолак протипоказано застосовувати пацієнтам з астмою в анамнезі та пацієнтам із синдромом повного або часткового синдрому поліпів носа, ангіоневротичним набряком та бронхоспазмом.

Дерматологічні ефекти.

Дуже рідко повідомлялося про важкі шкірні реакції, іноді з летальним наслідком, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, у зв'язку із застосуванням НПЗЗ (див. Побічні реакції). Підвищений ризик таких реакцій існує на початку лікування.

Кетолонг-Дарниця® слід відмінити при перших ознаках висипів на шкірі, ураженнях слизових оболонок або будь-яких інших ознаках підвищеної чутливості.

Інша важлива інформація.

Кетолонг-Дарниця® не є засобом для анестезії та не має седативних або анксиолітичних властивостей, отже, він не рекомендується як засіб премедикації перед операцією для підтримки анестезії.

Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як розпочинати застосування кеторолаку.

Підвищення дози кеторолаку в таблетках вище, ніж добова доза 40 мг, не підвищує його ефективність, але збільшує ризик розвитку побічних реакцій.

Кетолонг-Дарниця® не викликає залежності, у випадку припинення прийому лікарського засобу не було зафіксовано синдрому відміни.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить лактозу моногідрат. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Безпека кеторолаку під час вагітності не встановлена. Близько 10 % кеторолаку проникає через плаценту.

З огляду на відомий вплив НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (ризик передчасного закриття артеріальної протоки), тому лікарський засіб протипоказаний у період вагітності, переймів та пологів. Початок пологів може бути затриманий, а тривалість подовжена через пригнічення скоротливої функції матки. Підвищується ризик виникнення кровотечі як у матері, так і у дитини.

Після застосування НПЗЗ пригнічення синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності може призводити до вад розвитку ембріона/плода; вад серця та гастрошизису, порушень сечовидільної системи з розвитком олігогідроамніону. **Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу Кетолонг-Дарниця® може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу кеторолаку протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня.**

Абсолютний ризик серцево-судинної мальформації у разі застосування НПЗЗ збільшується від менш ніж 1 %, приблизно до 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується із дозою та тривалістю терапії. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик виникнення спонтанного аборту (викидня).

У III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном (**див. вище**).

Наприкінці вагітності інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на жінку і плід таким чином:

- подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, навіть після дуже низьких доз, посилена кровотеча як у матері, так і у дитини;
- гальмування скорочень матки, що може призвести до затримки або подовження тривалості пологів.

Приблизно 10 % кеторолаку проходить через плаценту.

Годування груддю.

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

Вплив на фертильність.

Застосування кеторолаку, як і будь якого іншого лікарського засобу, що інгібує синтез циклооксигенази/простагландину, може ослаблювати фертильність та не рекомендується для застосування жінкам, які планують завагітніти. Для жінок, які не можуть завагітніти або проходять обстеження з приводу фертильності, слід розглянути питання щодо відміни кеторолаку.

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

У деяких пацієнтів у разі застосування кеторолаку можуть виникати сонливість, запаморочення, вертиго, безсоння, підвищена втомлюваність, порушення зору, головний біль або депресія. Якщо пацієнти відчувають вищевказані або інші аналогічні ефекти, їм не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки бажано приймати під час або після їди. Лікарський засіб рекомендується лише для короткочасного застосування. Загальна тривалість лікування (парентеральне введення з подальшим пероральним прийомом) не повинна перевищувати 5 днів.

З метою мінімізації побічних ефектів лікарський засіб слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, що необхідний для контролю симптомів. Перед початком лікування необхідно досягти нормоволемії.

Кетолонг-Дарниця® призначати по 10 мг кожні 4–6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 40 мг на добу.

Якщо лікування є продовженням ін'єкційного лікування:

- пацієнтам віком від 16 до 64 років, з масою тіла не менше 50 кг та з нормальною функцією нирок – спочатку призначати 20 мг одноразово, потім по 10 мг максимум 4 рази на день з інтервалом від 4 до 6 годин при необхідності, але не більше 40 мг на добу;
- пацієнтам літнього віку або пацієнти з порушенням функції нирок, пацієнтам з масою менше 50 кг – призначати по 10 мг максимум 4 рази на день з інтервалом від 4 до 6 годин при необхідності, але не більше 40 мг на добу.

Для пацієнтів, які отримують парентерально кеторолак та яким призначено кеторолак перорально у формі таблеток, сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг у дорослих та 60 мг у осіб літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок та пацієнтів з

масою тіла менше 50 кг. Дозування пероральної форми лікарського засобу не має перевищувати 40 мг на добу, якщо змінене застосування форми випуску лікарського засобу. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування лікарського засобу якомога раніше.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку тяжких ускладнень, зокрема з боку травного тракту. Під час лікування із застосуванням НПЗЗ слід регулярно спостерігати за станом пацієнта, зазвичай рекомендується більший інтервал між застосуванням лікарського засобу, наприклад, 6-8 годин.

Діти.

Ефективність і безпека застосування лікарського засобу дітям віком до 16 років не встановлені, тому його не слід призначати даній категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, пептичні виразки, ерозивний гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, гіпервентиляція, гіпертензія; рідко – діарея, дезорієнтація, збудження, пригнічення дихання, кома, сонливість, загальмований стан, запаморочення, дзвін у вухах, втрата свідомості, інші судоми. У випадках тяжкого отруєння можлива гостра ниркова недостатність та ураження печінки. Повідомляти про розвиток анафілактоїдних реакцій, які можуть виникати і при передозуванні.

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Необхідно забезпечити достатній діурез. Слід ретельно контролювати функцію нирок та печінки. За станом пацієнтів слід спостерігати принаймні протягом 4 годин після прийому потенційно токсичної кількості. Часті або тривалі судоми слід лікувати шляхом внутрішньовенного введення діазепаму. Інші заходи можуть бути призначені залежно від клінічного стану пацієнта. Терапія симптоматична. Специфічний антидот відсутній. Діаліз не виводить кеторолак із кровообігу.

Побічні реакції.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: зниження слуху, дзвін у вухах, можлива втрата слуху.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, бронхіальна астма, набряк легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, сухість в роті, блювання, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, запор, відрижка, метеоризм, відчуття переповнення шлунка,

мелена, ректальна кровотеча, стоматит, виразковий стоматит, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороба Крона, біль, спазм або печіння в епігастральній ділянці.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія, порушення функціональних лабораторних показників.

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищена частота сечовипускання, олігурія, ниркова недостатність (у т.ч. гостра), гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемолітичний уремичний синдром, біль у боку (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром.

З боку обміну речовин, метаболізму: анорексія.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, непритомний стан, головний біль, сухість у роті, посилена спрага, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судоми, нездатність сконцентруватися, порушення сну, безсоння, незвичайні сновидіння, нездужання, підвищена втомлюваність, слабкість, збудження, вертиго, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою (ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація).

З боку психіки: гіперактивність (зміни настрою, неспокій), тривожність, психотичні реакції, порушення мислення.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, припливи жару, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність.

Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при застосуванні кеторолаку такі реакції не спостерігались, проте, неможливо виключити ризик їх виникнення.

З боку крові та лімфатичної системи: пурпура, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі.

З боку імунної системи: повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму, погіршення перебігу бронхіальної астми, бронхоспазм, набряк гортані або задишку, а також різні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк та у поодиноких випадках – ексфоліативний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему).

Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших НПЗЗ. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспастична реактивність (наприклад бронхіальна астма та поліпи у носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гіперемія, свербіж, кропив'янка, фотосенсибілізація шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та

токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), ексфоліативний дерматит, висипання (включаючи макулопапульозні та мокнучі), зміна кольору шкіри обличчя.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія, функціональні розлади.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: жіноче безпліддя.

Загальні розлади: астенія, нездужання, набряки обличчя, гомілок, пальців, ступнів, набряк язика, порушення смакових відчуттів, збільшення маси тіла, підвищене потовиділення, підвищення температури тіла.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.