

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЕТОРОЛ

(KETOROL)

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг;

допоміжні речовини: етанол безводний, натрію хлорид, динатрію едетат, октоксинол 9, натрію гідроксид, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора від безбарвного до блідо-жовтого кольору рідина, в ампулах об'ємом 1 мл тип USP I.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолаку трометамін є нестероїдним протизапальним засобом, що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії опосередковується неселективним пригніченням циклооксигенази 1 і 2, переважно в периферичних тканинах, тим самим пригнічуючи біосинтез простагландинів — модуляторів чутливості до болю, терморегуляції та запалення. Кеторолак — це рацемічна суміш [–] S та [] R енантіомерів; при цьому його знеболювальну дію опосередковує форма [–] S. Анальгетичний ефект порівнянний з дією морфіну і значно перевершує дію інших нестероїдних протизапальних засобів. Продукт не впливає на опіоїдні рецептори, не пригнічує дихання, не викликає наркотичну залежність і не проявляє седативного або анксиолітичного ефекту. Після перорального прийому початок знеболювального ефекту спостерігається протягом 0,5 год, максимальний ефект досягається протягом 1–2 год. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність становить 50—100%. Після внутрішньом'язового введення кеторолак

швидко та повністю абсорбується. Середня максимальна плазмова концентрація у 2,2 мкг/мл досягається у середньому через 50 хв після введення одноразової дози 30 мг.

Лінійна фармакокінетика.

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

Розподіл. 99 % продукту зв'язується з білками плазми; при гіпоальбумінемії кількість вільної речовини в крові має тенденцію до збільшення.

Об'єм розподілу 0,15–0,33 л/кг. У суб'єктів з нирковою недостатністю об'єм розподілу препарату може бути збільшений у 2 рази, об'єм розподілу його R-енантіомеру — на 20 %. Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Кеторолак проникає через плаценту і в невеликих кількостях – у грудне молоко. Більше 99 % кеторолаку у плазмі крові зв'язано з білками у межах широкого діапазону концентрацій.

Метаболізм. Кеторолаку трометамін значною мірою метаболізується у печінці (більше 50 % дози), з утворенням фармакологічно неактивних метаболітів. Основними метаболітами є глюкуроніди, які виводяться з сечею, і р-гідроксикеторолак.

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.

Період напіввиведення препарату ($T_{1/2}$) у пацієнтів із нормальною функцією нирок становить в середньому 5,3 год (3,5–9,2 після внутрішньом'язового введення 30 мг, 4–7,9 год після внутрішньовенного введення дози 30 мг). $T_{1/2}$ довший у осіб літнього віку та коротший у молодих осіб. Печінкова функція не впливає на $T_{1/2}$. У осіб з порушенням функції нирок із рівнем креатиніну в плазмі крові 19–50 мг/л (168–442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ становить 10,3–10,8 год, при більш вираженій нирковій недостатності — понад 13,6 год.

Загальний кліренс після внутрішньом'язового введення 30 мг становить 0,023 л/кг/год (0,019 л/кг/год у пацієнтів літнього віку); у суб'єктів з нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну в плазмі крові 19–50 мг/л після внутрішньом'язового введення 30 мг — 0,015 л/кг/год. Продукт не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Накопичення. Кеторолаку трометамін, 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 (середнє відхилення (СВ) $\pm$ 0,13) у 1-й день та 0,55 мкг/мл (СВ $\pm$ 0,23) у 6-й день. Рівноважний стан був досягнутий після четвертої дози. Кумуляція кеторолаку трометаміну у окремих групах пацієнтів (пацієнти літнього віку, діти, пацієнти з нирковою недостатністю або захворюваннями печінки) не досліджували.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. За даними, отриманими після одноразового введення, період напіввиведення рацемату кеторолаку трометаміну 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 трометаміну дітям відсутні.

Ниркова недостатність. За даними, отриманими після одноразового введення препарату, середній період напіввиведення кеторолаку трометаміну у пацієнтів з порушеннями функції нирок становить 6—19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку трометаміну у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з 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 трометаміну вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Печінкова недостатність. Значення періоду напіввиведення, 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 кеторолаку або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- непереносимість ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема в анамнезі;
- рецидивний назальний та параназальний поліпоз;
- ерозивні та виразкові ураження шлунково-кишкового тракту та дванадцятипалої кишки; активна пептична виразка, активна шлунково-кишкова кровотеча; нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі;
- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);

- бронхіальна астма в анамнезі;
- не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання через підвищений ризик кровотечі;
- тяжка серцева недостатність; період після хірургічного шунтування коронарної артерії;
- 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);
- тяжка печінкова недостатність або активне захворювання печінки;
- прогресуюче захворювання нирок; помірна чи тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча або інша кровотеча, підтверджені або підозрювані внутрішньочерепні крововиливи; геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі, гемофілія та інші розлади коагуляції;
- запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона) на стадії загострення;
- одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, антикоагулянтами, включаючи варфарин та гепарин, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;
- одночасне застосування з оксипентифіліном;
- гіповолемія, дегідратація;
- підтверджена гіперкаліємія;
- вагітність або грудне вигодовування;
- протипоказаний при переймах та пологах;
- протипоказано пацієнтам з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату;
- протипоказане педіатричне застосування (до 16 років).

Препарат не слід застосовувати для лікування хронічного болю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

інгібування ферментів.

Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин

Кеторолаку трометамін 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, ацетамінофену, фенітоїну і толбутаміду не змінюють зв'язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові.

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 рекомендується одночасно призначати кеторолаку трометамін і ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ, зокрема таких, як виразки шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі.

Діуретики

У деяких пацієнтів кеторолак здатен зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду і тіазидів (знижує синтез ниркового простагландину). Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за пацієнтом слід уважно спостерігати для виявлення ознак ниркової недостатності, а також щоб упевнитися в ефективності діуретичних препаратів.

Пробенецид

Супутнє застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду призводило до зниження кліренсу кеторолаку і значного підвищення його плазмових рівнів і періоду напіввиведення. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду протипоказане.

Літії

При одночасному застосуванні НПЗЗ і препаратів літію за пацієнтами слід уважно спостерігати для виявлення ознак токсичності літію, оскільки кеторолак може знизити кліренс літію. Повідомлялося про підвищення плазмових концентрацій літію при одночасному застосуванні з кеторолаком.

Антикоагулянти, антитромбоцитарні засоби, тромболітики.

Кеторолаку трометамін слід обережно призначати разом з антикоагулянтами, антитромбоцитарними засобами, тромболітиками, оскільки супутній прийом може посилювати антикоагуляційний ефект та збільшувати ризик виникнення кровотечі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі підвищується, коли антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) поєднуються з НПЗЗ.

Серцеві глікозиди

НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації

та підвищувати плазмові рівні серцевих глікозидів при одночасному застосуванні з останніми.

Метотрексат

При одночасному призначенні з метотрексатом посилюється гепато- та нефротоксичність. Одночасне застосування кеторолаку та метотрексату можливе лише в тому випадку, якщо метотрексат вводиться в низьких дозах (слід контролювати рівень метотрексату в плазмі крові).

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.

Протисудомні засоби

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення судом під час одночасного застосування кеторолаку трометаміну та протисудомних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

Психотропні засоби

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

Пентоксифілін, окспентифілін

Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пентоксифіліну або окспентифіліну підвищує ризик появи кровотечі.

Недеполяризуючі міорелаксанти

Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометаміну і міорелаксантів не проводили. У дослідженнях не було виявлено свідчень того, що кеторолаку трометамін 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. НПЗЗ можуть зменшити виведення баклофену (збільшується ризик токсичності).

Циклоспорин Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати циклоспорин через підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

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

Кортикостероїди

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

Хіноліни

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

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.

Верапаміл, ніфедипін

Кеторолак може підвищувати рівень верапамілу та ніфедипіну в плазмі крові.

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 у плазмі.

Такролімус. НПЗЗ збільшують ризик нефротоксичності.

Вальпроєва кислота

Одночасне застосування з вальпроєвою кислотою погіршує агрегацію тромбоцитів.

Опіоїдні анальгетики

У разі поєднання з опіоїдними анальгетиками дози останніх можуть бути значно знижені.

Парацетамол

Одночасне застосування кеторолаку з парацетамолом посилює нефротоксичність.

Препарати кальцію

Існує підвищений ризик виникнення виразок шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкових кровотеч.

Гіпоглікемічні (цукрознижувальні) лікарські засоби

Кеторолак посилює гіпоглікемічну дію інсуліну та пероральних гіпоглікемічних препаратів (необхідна корекція дози).

Антациди

Супутнє застосування антацидів не впливає на повноту абсорбції препарату.

Алкоголь

Одночасне застосування кеторолаку з етанолом може спричинити виразки шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі.

Вплив на результати лабораторних аналізів

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

Дані, отримані в ході досліджень на тваринах, вказують на те, що НПЗЗ підвищують ризик судом, пов'язаних з хінолоновими антибіотиками. Пацієнти, які приймають НПЗЗ та хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом.

Особливості застосування.

Застосовувати з обережністю у таких випадках:

- наявність факторів, що збільшують токсичність для шлунково-кишкового тракту (ШКТ), виразкові ураження ШКТ в анамнезі, інфекція *Helicobacter pylori*; тривалий прийом НПЗЗ;
- алкоголізм, куріння та холецистит; холестази; активний гепатит, сепсис;
- післяопераційний період;
- похилий вік (> 65 років);
- дисліпідемія/гіперліпідемія; цукровий діабет;
- гіпертонія, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, хронічна серцева недостатність, набряковий синдром;
- хвороби периферичних артерій, важкі соматичні захворювання, захворювання щитовидної залози;
- помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв);
- системний червоний вовчак;
- туберкульоз.

Застереження та запобіжні заходи при застосуванні

- Гіповолемія збільшує ризик виникнення ниркових побічних реакцій.
- При необхідності може розглядатися комбінація з опіоїдними анальгетиками.
- Засіб не рекомендується застосовувати для премедикації та для підтримки наркозу.
- Суб'єкти з розладами коагуляції повинні отримувати препарат при постійному контролі кількості тромбоцитів, особливо в післяопераційний період, що потребує ретельного контролю гемостазу.
- Ризик виникнення ускладнень, спричинених лікарськими засобами, збільшується у разі продовження терапії (у пацієнтів із хронічним боєм) та у разі збільшення дози > 40 мг на добу. Для мінімізації ризику виникнення НПЗЗ-гастропатій рекомендується застосування антацидів, мізопростолу, омепразолу.

Одночасне застосування пероральних глюкокортикостероїдів (включаючи преднізолон), антитромбоцитарних засобів (включаючи клопидогрель), селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (включаючи циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін) підвищує ризик виникнення виразок шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкових кровотеч.

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 хв після внутрішньом'язового введення.

Комбіноване застосування кеторолаку трометаміну внутрішньом'язово та перорально у дорослих пацієнтів не має перевищувати 5 днів.

Вплив на фертильність.

Жінкам, які не можуть завагітніти і у зв'язку з цим проходять обстеження, застосування кеторолаку трометаміну слід відмінити. Жінкам зі зниженою здатністю до запліднення слід уникати застосування препарату.

Вплив на травний тракт.

Кеторолаку трометамін здатен спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамін, 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, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія нестероїдними протизапальними засобами, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому. 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 та при виникненні підозри кеторолак слід відмінити. Пацієнтам із групи ризику призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Вплив на кровоносну систему.

При супутньому застосуванні кеторолаку трометаміну у пацієнтів, 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, тому при такому режимі теж треба зважати на ризик появи кровотечі. Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолаку трометамін. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометаміну слід пильно спостерігати. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальною функцією кровотечі її час збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, який становить 2—11 хв. 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 трометамін застосовувати не можна. Кеторолаку трометамін не є анестетиком і не має седативних або анксиолітичних властивостей.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок (див. «Протипоказання»). 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. У пацієнтів, яким робили гемодіаліз, кліренс кеторолаку був знижений приблизно наполовину від

нормальної швидкості, а термінальний період напіввиведення збільшувався майже втричі.

Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку.

За станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або із незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати.

Щоб мінімізувати ризик розвитку побічних кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого проміжку часу. Кеторолаку трометамін 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 розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курців).

Респіраторна система.

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

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.

Кеторолаку трометамін слід з обережністю призначати пацієнтам із порушенням функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Значне підвищення (більше ніж втричі вище за норму) рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові спостерігалось у менше ніж 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).

Слід з обережністю застосовувати нестероїдні протизапальні засоби пацієнтам з хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання. Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких нестероїдних протизапальних засобів, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може асоціюватися із незначним підвищенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не можна виключити такий ризик і для кеторолаку. Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може виявляти токсичний вплив на нирки, 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. Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як починати застосування кеторолаку. Застосування препарату пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак або захворювання сполучної тканини, може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку асептичного менінгіту. Були повідомлення про серйозні реакції шкіри, такі як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. 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 висипу, пошкодженні слизових оболонок чи при інших проявах гіперчутливості. При лікуванні пацієнтів із серцевою, нирковою або печінковою недостатністю,

які приймають діуретики, або після хірургічного втручання у пацієнтів з гіповолемією, необхідно проводити ретельний контроль діурезу та функцій нирок. Загальна доза для пацієнтів віком старше 65 років не повинна перевищувати 60 мг. При застосуванні кеторолаку повідомлялося про випадки затримки рідини, набряку, затримки NaCl, олігурії, підвищення рівнів азоту сечовини сироватки крові та креатиніну, тому кеторолак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із декомпенсацією серцевої діяльності, артеріальною гіпертензією та подібними станами.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб протипоказаний під час вагітності.

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

Протягом першого та другого триместру вагітності не слід призначати лікарський засіб, якщо в цьому немає потреби. Якщо препарат застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування — якомога коротшою.

Допологовий моніторинг олігогідрамніону слід розглянути після впливу лікарського засобу протягом кількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон.

Під час третього триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити:

Ризики для плода:

- серцево-легенева токсичність (передчасне закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- ниркова дисфункція (яка може розвинутися в ниркову недостатність з олігогідрамніоном (див. вище);

Ризики для матері наприкінці вагітності та для новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки чи подовження пологів.

Годування груддю

Кеторолак протипоказаний під час годування груддю. Препарат екскретується в грудне молоко.

Не застосовувати у період годування груддю через можливий негативний вплив інгібіторів синтезу простагландину на немовлят.

-

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 (керування автомобілем, обладнанням тощо), у зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій з боку нервової системи (таких як сонливість, запаморочення, втома, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару. Тільки для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування. Кеторолаку трометамін не можна застосовувати епідурально або інтраспінально.

Після внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хв, а максимальне знеболювання настає через 1—2 години. У цілому 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 не повинно тривати 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. Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Препарат не можна вводити епідурально або інтраспінально.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10—30 мг кожні 4—6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу.

Внутрішньом'язове застосування.

Застосовувати шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Дорослим пацієнтам віком до 65 років без порушень функції нирок – 10–30 мг, далі по 10–30 мг кожні 4–6 годин. Пацієнтам віком від 65 років і пацієнтам з порушенням функції нирок (з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв – див. розділ «Протипоказання») – 10–15 мг кожні 4–6 годин.

Внутрішньовенне застосування.

Дорослим пацієнтам віком до 65 років без порушень функції нирок – 10–30 мг у вигляді повільної (не менше 15 секунд) внутрішньовенної ін'єкції, далі по 10–30 мг кожні 6 годин. У разі застосування інфузійного насоса для постійної внутрішньовенної інфузії початкова доза становить 30 мг, далі – інфузія зі швидкістю 5 мг/год.

Для пацієнтів віком від 65 років і пацієнтів з порушенням функції нирок (з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв – див. розділ «Протипоказання») – 10–15 мг у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції кожні 6 годин.

Тривалість внутрішньовенного застосування не має перевищувати 24 годин.

Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та 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 аналгетиків (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 пероральне застосування таблеток кеторолаку трометаміну, 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), а в той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

Розчин кеторолаку для ін'єкцій не слід застосовувати в одному шприці з сульфатом морфіну, прометазином або гідроксизиним через утворення осаду.

Продукт є фармацевтично несумісним з розчином трамадолу, літєвими продуктами.

Розчин для ін'єкцій Кеторолак сумісний з фізіологічним розчином, 5 % розчином декстрази, розчином Рінгера та лактатним розчином Рінгера, водним розчином «Плазма-Літ 148», а також із інфузійними розчинами, що містять амінофілін, гідрохлорид лідокаїну, гідрохлорид дофаміну, інсулін короткої дії та гепарину натрієву сіль.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначати найнижчу можливу дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг.

Пацієнти із порушенням функції нирок.

Кеторолак протипоказаний при порушенні функції нирок помірного та тяжкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозу (не вище 60 мг/добу внутрішньом'язово).

Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми: загальмований стан, летаргія, збудженість, дезорієнтованість, дзвін у вухах, непритомність, судоми, сонливість, нудота, блювання, головний біль, біль в епігастральній ділянці, біль в животі, прискорене дихання, пептичні виразки та/або ерозивний гастрит, діарея,

шлунково-кишкова кровотеча, артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Повідомлялося про розвиток анафілактоїдних реакцій. Після умисного передозування спостерігався метаболічний ацидоз.

Лікування. Терапія симптоматична та підтримуюча. Специфічний антидот відсутній. За станом пацієнта потрібно спостерігати в умовах лікувального закладу. Діаліз у незначній кількості видаляє кеторолак з кровотоку. Доцільним є забезпечення достатнього діурезу. Слід контролювати функцію нирок та печінки. У випадку частих або пролонгованих судом можливе застосування діазепаму внутрішньовенно.

За наявності симптомів передозування після застосування препарату або після значного передозування (при прийомі пероральної дози, яка у 5—10 разів більша за звичайну) протягом 4 годин необхідно викликати у пацієнта блювання, застосувати активоване вугілля (60—100 г для дорослих) та/або осмотичний проносний засіб. Застосування форсованого діурезу, алкілювання сечі, гемодіалізу або переливання крові неефективні через високе зв'язування препарату з білками плазми крові. Одноразові передозування кеторолаку у різний час спричиняли біль у животі, нудоту, блювання, гіпервентиляцію, пептичні виразки та/або ерозивний гастрит, порушення функції нирок, що минали після відміни препарату.

Побічні реакції.

З боку травної системи: 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, закреп, гострий панкреатит, відчуття переповнення шлунка, езофагіт, відрижка, загострення виразкового коліту та хвороби Крона, виразковий стоматит, гастрит, холестатична жовтяниця, гепатит, гепатомегалія.

З боку центральної нервової системи: сонливість, порушення концентрації уваги, ейфорія, головний біль, запаморочення, тривожність, астенічний синдром, парестезія, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, вертиго, гіперкінезія, судоми; асептичний менінгіт (гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміни настрою, неспокій), галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани, патологічне мислення.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, припливи, пурпура, блідість, прискорене серцебиття, біль у грудях. Були повідомлення про розвиток набряків, гіпертензії та серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів, набряк легень. Зростання ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту.

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

З боку респіраторного тракту: бронхоспазм, риніт, диспное, набряк легень, набряк гортані, бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми.

З боку сечовидільної системи: нефротичний синдром, олігурія, дизурія, підвищення або зменшення частоти сечовипускання, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну

та сечовини, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, біль у боці/попереку, з гематурією, азотемією або без таких, гостра ниркова недостатність, гематурія, азотемія, гемолітико-уремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура), набряки ниркового генезу.

З боку шкіри: шкірні висипи (включаючи макуло-папульозні висипи), пурпура, ексfolіативний дерматит (лихоманка з ознобом або без, гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення і/або болючість піднебінних мигдаликів), кропив'янка, фотосенсибілізація, синдром Стівенса-Джонсона (злоякісна ексудативна еритема), синдром Лаелла (токсичний епідермальний некроліз), бульозні реакції.

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

З боку системи гемостазу: кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальна кровотеча, підвищення часу кровотечі.

З боку репродуктивної системи: жіноче безпліддя.

Алергічні реакції: анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипи, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, гіпотензія, набряк гортані, задишка, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання. Ці реакції можуть виникати у людей з ангіоневротичним набряком, бронхоспастичною реактивністю (наприклад астмою, носовими поліпами).

З боку органів чуття: зниження слуху, втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва, порушення смаку.

Загальні порушення: пітливість, набряки, міалгія, болючість, зміни у місці введення.

Реакції у місці ін'єкції: печіння, біль у місці введення препарату.

Зміна лабораторних показників: подовження часу кровотечі, збільшення рівня сечовини в сироватці крові, збільшення рівня креатиніну, еозинофілія, підвищення активності печінкових трансаміназ.

Інші порушення: набряки обличчя, гомілок, пальців, ступень, набряк язика, збільшення маси тіла, підвищене потовиділення, гарячка з ознобом або без, анорексія, гематоми, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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 у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Несумісність. Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Продукт є фармацевтично несумісним з розчином трамадолу, літєвими продуктами.

Упаковка. По 1 мл в ампулах із темного скла. По 10 ампул разом з інструкцією для медичного застосування у блістері. Блістери в груповій упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Виробнича дільниця - VI с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія.