

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДРОЛГІН

(MEDROLGIN)

Склад:

діюча речовина: кеторолак;

1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або блідо-жовтого кольору прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолак є сильним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє аналгетичну активність. Він не є опіоїдом і не чинить ефектів на опіоїдні рецептори. Механізм дії кеторолаку полягає в інгібуванні системи ферменту циклооксигенази, таким чином він пригнічує синтез простагландинів. При застосуванні знеболювальної дози демонструє мінімальну протизапальну дію.

Фармакокінетика.

Внутрішньом'язове застосування.

Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко і повністю абсорбується. Середня максимальна плазматична концентрація у 2,2 мкг/мл досягається в середньому через 50 хвилин після одноразової дози 30 мг. Вплив віку, функції нирок і печінки на кінцевий період

напіввиведення ($t_{1/2}$) та середній загальний кліренс наведено в таблиці нижче (оцінюється після одноразової дози кеторолаку 30 мг внутрішньом'язово).

Категорія пацієнтів	Загальний кліренс (л/год/кг) середнє значення (діапазон)	Кінцевий період напіврозпаду (години) середнє значення (діапазон)
Звичайні пацієнти (n = 54)	0,023 (0,010-0,046)	5,3 (3,5-9,2)
Пацієнти з порушенням функції печінки (n = 7)	0,029 (0,013-0,066)	5,4 (2,2-6,9)
Пацієнти з нирковою недостатністю (n=25) (креатинін сироватки 160-430 мкмоль/л)	0,016 (0,005-0,043)	10,3 (5,9-19,2)
Пацієнти на діалізі (n = 9)	0,016 (0,003-0,036)	13,6 (8,0-39,1)
Здорові пацієнти літнього віку (n = 13) (середній вік 72)	0,019 (0,013-0,034)	7,0 (4,7-8,6)

Внутрішньовенне застосування.

Після внутрішньовенного введення кеторолаку у дозі 10 мг середня максимальна плазмова концентрація у 2,4 мкг/мл досягається в середньому за 5,4 хвилини. Кінцевий $t_{1/2}$ становить 5,1 години, середній об'єм розподілу - 0,15 л/кг, загальний плазмовий кліренс - 0,35 мл/хв/кг.

Фармакокінетика кеторолаку у людей після одноразового або багаторазового застосування є лінійною. Рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються після ведення дози кожні 6 годин протягом одного дня. При тривалому застосуванні кліренс не змінюється. Основний шлях виведення кеторолаку та його метаболітів - нирковий: 91,4 % (в середньому) введеної дози визначається у сечі та 6,1 % (в середньому) виводиться з калом.

Більш ніж 99 % кеторолаку зв'язується з білками плазми крові в широкому діапазоні концентрацій.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для купірування помірного та сильного післяопераційного гострого болю протягом нетривалого часу.

Лікування слід починати тільки в лікарнях. Максимальна тривалість лікування - 2 дні.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кеторолаку, інших НПЗЗ або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Алергічні реакції на ацетилсаліцилову кислоту або інші інгібітори синтезу простагландинів (у таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції), які проявляються астмою, ринітом, ангіоневротичним набряком або кропив'янкою.
- Бронхіальна астма в анамнезі.

- Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі.
- Тяжка серцева недостатність, печінкова недостатність та ниркова недостатність.
- Помірні або тяжкі порушення функції нирок (креатинін плазми крові > 160 мкмоль/л).
- Гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.
- Протипоказане профілактичне застосування перед хірургічними операціями (через пригнічення функції тромбоцитів) та застосування під час операції через підвищений ризик кровотечі.
- Не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі.
- Підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, високий ризик кровотечі, наприклад геморагічний діатез, включаючи порушення коагуляції (через пригнічення функції тромбоцитів).
- Одночасне застосування з антикоагулянтами, включаючи варфарин і низькі дози гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин).
- Одночасне застосування з ацетилсаліциловою кислотою або іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2).
- Протипоказане нейроаксіальне (епідуральне або інтратекальне) введення, оскільки лікарський засіб містить спирт етиловий.
- Одночасне застосування з пентоксифіліном.
- Одночасне застосування з пробенецидом або солями літію.
- Повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм.
- Не застосовувати у період вагітності, під час перейм та пологів, у період годування груддю.
- Дитячий вік до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кеторолак значною мірою зв'язується з білками плазми крові (у середньому на 99,2 %), і його зв'язування залежить від концентрації.

У дослідженнях на тваринах або за участю людини не було доказів, що кеторолак індукує або інгібує ферменти печінки, які беруть участь у метаболізмі самого кеторолаку або інших лікарських засобів. Тому малоімовірно, що кеторолак може змінити фармакокінетику інших препаратів у результаті механізмів індукції або пригнічення ферменту.

Одночасне застосування кеторолаку з нижчевказаними засобами протипоказане.

Ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

При одночасному застосуванні з кеторолаком підвищується ризик розвитку серйозних побічних реакцій, пов'язаних з дією НПЗЗ. Одночасне застосування протипоказане.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує концентрацію тромбоксану і подовжує час кровотечі. На відміну від пролонгованої дії після прийому ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після припинення застосування кеторолаку.

Антикоагулянти (такі як варфарин, гепарин).

При одночасному з кеторолаком застосуванні можливе посилення антикоагулянтного ефекту.

Хоча дослідження не вказують на значний ступінь взаємодії між кеторолаком і варфарином або гепарином, одночасне застосування кеторолаку і терапевтичних препаратів, які впливають на гемостаз, у тому числі терапевтичних доз антикоагулянтів (варфарину), профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин) і декстранів, може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі. Одночасне застосування протипоказане.

Літій.

При застосуванні деяких інгібіторів синтезу простагландинів спостерігається пригнічення ниркового кліренсу літію, що призводить до збільшення концентрації літію у плазмі крові. Під час застосування кеторолаку були зареєстровані випадки підвищених концентрацій літію у плазмі крові. Одночасне застосування протипоказане.

Пробенецид.

При одночасному застосуванні з кеторолаком підвищувалися плазмові рівні і період напіввиведення кеторолаку. Одночасне застосування протипоказане.

Міфепристон.

Кеторолак не слід застосовувати протягом 8–12 днів після прийому міфепристону, оскільки може знижуватися ефективність міфепристону.

Пентоксифілін.

При одночасному застосуванні з кеторолаком існує підвищена схильність до кровотечі. Одночасне застосування протипоказане.

Кеторолак слід застосовувати з обережністю одночасно з нижчевказаними засобами.

Кортикостероїди.

При одночасному застосуванні з кеторолаком підвищується ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч.

Антитромбоцитарні засоби, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС).

При одночасному застосуванні з кеторолаком підвищується ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч.

Метотрексат.

Деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують нирковий кліренс метотрексату і таким чином збільшують його токсичність.

Дигоксин.

Кеторолак не змінює зв'язування дигоксину з білками плазми. Дослідження *in vitro* вказують, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку

зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, демонструючи 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 з білками плазми крові.

Діуретики.

При одночасному застосуванні з кеторолаком можливе зменшення діуретичного ефекту та посилення ризику нефротоксичності. У разі одночасного прийому слід дотримуватися обережності.

У здорових добровольців з нормальним об'ємом крові кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %, тому при одночасному застосуванні кеторолаку пацієнтам із серцевою декомпенсацією необхідна особлива увага.

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні з кеторолаком посилюється ризик нефротоксичності. У разі одночасного прийому слід дотримуватися обережності.

Такролімус.

При одночасному застосуванні з кеторолаком посилюється ризик нефротоксичності.

Антигіпертензивні засоби (β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II).

При одночасному застосуванні з кеторолаком можливе послаблення ефекту антигіпертензивних засобів.

При застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та/або антагоністів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з НПЗЗ ризик гострої ниркової недостатності, як правило оборотної, може бути підвищений у деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок (наприклад, у зневоднених пацієнтів або у пацієнтів похилого віку). У разі одночасного застосування слід дотримуватися обережності, особливо щодо пацієнтів літнього віку. Перед початком комбінованого лікування необхідно провести відповідне титрування та моніторинг ниркової функції з періодичним контролем надалі.

Серцеві глікозиди.

При одночасному застосуванні з кеторолаком можливе погіршення серцевої недостатності, зменшення швидкості клубочкової фільтрації та підвищення плазматичних рівнів серцевих глікозидів.

Хінолони.

Експериментальні дані свідчать, що НПЗЗ підвищують ризик розвитку судом, пов'язаних із прийомом хінолонів. Пацієнти, які приймають кеторолак і хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом.

Зидовудин.

При одночасному застосуванні з кеторолаком посилюється ризик гематологічної токсичності.

Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих, які страждають на гемофілію та які одночасно приймають зидовудин та ібупрофен.

Опіюїдні аналгетики.

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

Особливості застосування.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що лікування кеторолаком пов'язано з високим ризиком серйозної шлунково-кишкової токсичності порівняно з деякими іншими НПЗЗ, особливо при застосуванні не за зареєстрованими показаннями та/або протягом тривалого часу.

Лікарі мають знати, що у деяких пацієнтів знеболення настає тільки через 30 хвилин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення кеторолаку.

Слід уникати одночасного застосування кеторолаку з НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Побічні реакції можна звести до мінімуму при застосуванні найменшої ефективної дози кеторолаку протягом найбільш короткого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

Виразки, кровотечі та перфорація шлунково-кишкового тракту.

При застосуванні всіх НПЗЗ спостерігалися шлунково-кишкові кровотечі, виразки або перфорація, в деяких випадках із летальним наслідком, при наявності або при відсутності попереджувальних симптомів або серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо це стосується літніх людей.

У нерандомізованому, постмаркетинговому спостережному дослідженні в умовах стаціонару підвищені показники клінічно серйозних кровотеч із шлунково-кишкового тракту спостерігалися у пацієнтів віком < 65 років, які отримували середню добову дозу > 90 мг кеторолаку внутрішньом'язово, порівняно з пацієнтами, які отримували парентерально опіюїд.

Ризик появи кровотечі, виразки або перфорації шлунково-кишкового тракту збільшується при застосуванні більш високих доз НПЗЗ, у тому числі кеторолаку внутрішньовенно. Ризик збільшується також у пацієнтів, які мали раніше виразку, особливо з ускладненнями (кровотечею або перфорацією), а також у людей літнього віку. Цим пацієнтам слід починати лікування по можливості з найменшої дози. У таких випадках, а також у випадках прийому ацетилсаліцилової кислоти в малих дозах або інших лікарських засобів, які підвищують ризик побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, може бути доцільним додаткове застосування гастропротекторів, наприклад мізопростолу або інгібіторів протонної помпи.

Підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч і перфорації у літніх пацієнтів спостерігається при застосуванні всіх НПЗЗ. Порівняно з молодими людьми пацієнти літнього віку мають збільшений період напіввиведення з плазми крові та знижений плазматичний кліренс кеторолаку. Рекомендується збільшення інтервалу дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть

загострюватися (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти з хворобами шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо літні, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі з шлунково-кишкового тракту), зокрема на початкових етапах лікування. Якщо у пацієнта, який приймає кеторолак, діагностується кровотеча або виразка шлунково-кишкового тракту, застосування лікарського засобу слід припинити.

Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які одночасно приймають препарати, що підвищують ризик появи виразки або кровотечі, наприклад кортикостероїди, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антитромботичні засоби (ацетилсаліцилова кислота) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Одночасне застосування лікарського засобу з антикоагулянтами (такими як варфарин) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Частота і тяжкість шлунково-кишкових ускладнень збільшуються зі збільшенням дози і тривалості лікування кеторолаком. Це особливо стосується пацієнтів літнього віку, які отримують середню добову дозу кеторолаку внутрішньовенно більше 60 мг/добу. Наявність виразкової хвороби в анамнезі збільшує імовірність розвитку серйозних шлунково-кишкових ускладнень під час застосування кеторолаку.

Вплив на гемостаз.

Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з порушеннями згортання крові. При супутньому застосуванні кеторолаку у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, підвищується ризик виникнення кровотечі. Детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку і профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин) та декстранів не проводили, тому не можна виключати підвищеного ризику появи кровотечі. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину. Під час застосування лікарського засобу за станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, слід пильно спостерігати. У контрольованих клінічних дослідженнях частота клінічно значущих післяопераційних кровотеч становила менше 1 %.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальними показниками зсідання крові час кровотечі збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, що становить 2–11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після припинення застосування кеторолаку.

У післяреєстраційний період отримано повідомлення про кровотечі з післяопераційних ран, пов'язані з невідкладним парентеральним введенням кеторолаку внутрішньовенно або внутрішньом'язово під час операції. Тому лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам, яким проведено операції з великим ризиком кровотечі або у яких неповна зупинка кровотечі. Слід дотримуватися обережності у випадку, коли стабільний гемостаз є важливим, наприклад при косметичних або амбулаторних операціях, резекції передміхурової залози або тонзилектомії. При застосуванні кеторолаку спостерігаються гематоми та інші ознаки кровотечі з ран, а також кровотеча з носа. Під час застосування лікарського засобу слід взяти

до уваги його схожість з іншими НПЗЗ, які інгібують циклооксигеназу, і потенційний ризик кровотечі, особливо у пацієнтів літнього віку.

Шкірні реакції.

При застосуванні НПЗЗ дуже рідко повідомляли про виникнення серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках – з летальним наслідком, у тому числі ексfolіативного дерматиту, синдрому Стівенса – Джонсона і токсичного епідермального некролізу. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування, причому перші прояви з'являються у більшості випадків упродовж першого місяця лікування. Слід припинити застосування лікарського засобу при перших проявах висипів на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших ознак гіперчутливості.

Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішане захворювання сполучної тканини.

Пацієнти з СЧВ та змішаним захворюванням сполучної тканини мають підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Затримка натрію/рідини при серцево-судинних захворюваннях і периферичних набряках.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю в анамнезі, оскільки повідомляли про затримку рідини та набряки у зв'язку із застосуванням НПЗЗ.

Повідомлялося про затримку рідини, гіпертензію та периферичні набряки у деяких пацієнтів під час застосування НПЗЗ, включаючи кеторолак, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцевою декомпенсацією, артеріальною гіпертензією або подібними станами.

Вплив на серцево-судинну систему і кровообіг головного мозку.

Згідно з результатами клінічних та епідеміологічних досліджень, застосування коксибів та деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах) пов'язано з невеликим збільшенням ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при лікуванні кеторолаком не було виявлено збільшення частоти тромботичних явищ, таких як інфаркт міокарда, даних недостатньо, щоб виключити цей ризик.

Застосовувати лікарський засіб пацієнтам із неконтрольованою гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або судин головного мозку потрібно тільки після ретельної оцінки всіх переваг та ризиків лікування. Так само слід зважувати доцільність призначення кеторолаку пацієнтам групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курцям).

Щоб мінімізувати потенційний ризик розвитку побічних кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які приймають НПЗЗ, слід застосовувати найменшу ефективну дозу кеторолаку протягом найкоротшого можливого проміжку часу.

Пацієнти з порушенням серцево-судинної системи, функції нирок та печінки.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з патологіями, що можуть призвести до зниження об'єму крові та/або ниркового кровотоку, коли ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці ниркової перфузії. У таких випадках застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може стати причиною дозозалежного зниження

вироблення простагландинів та спровокувати явну ниркову недостатність. Ризик такої реакції найбільш високий у пацієнтів з порушенням водного балансу внаслідок втрати крові або сильного зневоднення, у пацієнтів з порушенням функції нирок та печінки, серцевою недостатністю, у людей літнього віку і пацієнтів, які приймають діуретики. У цій групі необхідно контролювати функцію нирок. Зазвичай після припинення лікування НПЗЗ стан пацієнта повертається до такого, що був до початку лікування. Порушене відновлення втраченої рідини/крові під час операції, що спричиняє гіповолемію, може стати причиною ниркової дисфункції, яка у свою чергу може посилитися при застосуванні кеторолаку. Слід корегувати зниження об'єму міжклітинної рідини; необхідний ретельний контроль рівня сечовини і креатиніну в плазмі крові і спостереження за виведенням сечі, поки об'єм крові не буде відповідати нормі. У пацієнтів, яким проводять нирковий діаліз, кліренс кеторолаку приблизно в 2 рази менше норми, а кінцевий період напіввиведення збільшений приблизно в 3 рази.

Як і інші НПЗЗ, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок або із захворюванням нирок в анамнезі, оскільки він є потужним інгібітором синтезу простагландинів.

При застосуванні інгібіторів синтезу простагландину, в тому числі кеторолаку, спостерігалось підвищення плазматичного рівня сечовини, креатиніну і калію, навіть після застосування однієї дози.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок.

Оскільки кеторолак і його метаболіти виводяться в основному нирками, лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із середніми і тяжкими порушеннями функції нирок (креатинін у плазмі крові >160 мкмоль/л). Пацієнтам з легкими порушеннями функції нирок слід підібрати менші дози (не більше 60 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно) і періодично контролювати функцію нирок.

Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки внаслідок цирозу кліренс кеторолаку та кінцевий період напіввиведення клінічно значуще не змінюється.

Можливе збільшення одного або декількох показників печінкових проб. Ці відхилення можуть бути мимовільними, залишатися незмінними або прогресувати, якщо лікування триває. У контрольованих клінічних дослідженнях менш ніж у 1 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (більш ніж в три рази вище норми). 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. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Якщо з'являються клінічні симптоми, які свідчать про порушення функції печінки, або видимі системні прояви, застосування лікарського засобу слід припинити.

Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції.

Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції (такі як анафілаксія, бронхоспазм, почервоніння, висипання, артеріальна гіпотензія, набряк гортані та ангіоневротичний набряк) можуть з'явитися як у пацієнтів з раніше виявленою чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти, інших НПЗЗ, зокрема до кеторолаку, так і у тих, у кого раніше реакції підвищеної чутливості не

спостерігалися. Ці реакції можливі в осіб з ангіоневротичним набряком, бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад з астмою) або поліпами в носі. Такі анафілактоїдні реакції, як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок. Тому пацієнтам з астмою в анамнезі, пацієнтам з повним або частковим синдромом носових поліпів, набряком або бронхоспазмом лікарський засіб протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на фертильність.

Як і інші інгібітори синтезу циклооксигенази/простагландинів, кеторолак може негативно впливати на фертильність. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають проблеми із заплідненням або обстежуються у зв'язку з безпліддям, слід припинити застосування лікарського засобу.

Взаємодія з іншими засобами.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу з метотрексатом, оскільки кеторолак зменшує нирковий кліренс метотрексату, таким чином збільшуючи його токсичність.

Зловживання і залежність.

Кеторолак не спричиняє залежність. Ніяких симптомів відміни після раптового припинення внутрішньовенного застосування кеторолаку не спостерігалось.

Застереження щодо допоміжних речовин.

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

1 мл розчину лікарського засобу містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

У зв'язку з доведеним впливом НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (раннє закриття артеріальної протоки), лікарський засіб протипоказаний під час вагітності, переймів або пологів.

Не була підтверджена безпека застосування кеторолаку вагітним жінкам. У дослідженнях на щурах і кроликах при застосуванні токсичних для матері доз кеторолаку тератогенної дії не виявлено. У щурів відзначено подовження терміну гестації та/або затримка пологів. Були зареєстровані вроджені аномалії на тлі застосування НПЗЗ у людей, проте їх частота низька і не спостерігається будь-якої помітної тенденції.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик викидня, серцевих вад та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик появи серцево-судинних вад розвитку зростає з менш ніж 1 % до близько 1,5 %. Вважається, що ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості лікування. В експериментах на тваринах застосування інгібіторів синтезу простагландинів

призводить до перед- і післяімплантаційних втрат і загибелі ембріона і плода. Крім того, повідомляли про підвищену кількість вроджених вад розвитку, у тому числі серцево-судинних захворювань, у тварин, яким застосовували інгібітори синтезу простагландинів під час органогенезу.

Олігогідрамніон/ниркова недостатність у новонароджених.

Застосування НПЗЗ приблизно з 20-го тижня вагітності було пов'язане з випадками порушення функції нирок у плода, що призводить до олігогідрамніону, а в деяких випадках – до ниркової недостатності у новонароджених. Ці побічні явища спостерігаються в середньому через кілька днів або тижнів лікування, хоча рідко повідомляли про олігогідрамніон вже через 48 годин після початку застосування НПЗЗ. Олігогідрамніон часто, але не завжди, є оборотним при припиненні лікування. Ускладнення тривалого маловоддя можуть, наприклад, включати контрактури кінцівок і затримку дозрівання легенів. У післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки порушення функції нирок новонароджених, що потребували застосування інвазивних процедур, таких як обмінне переливання крові або діаліз.

Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування.

Під час вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть сприяти розвитку таких порушень у плода:

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття відкритої артеріальної протоки і легенева гіпертензія);
- ниркової дисфункції, яка може розвинути в ниркову недостатність з олігогідрамніоном (див. вище);

у матері під кінець вагітності і у новонародженого можливі:

- збільшення часу кровотечі, оскільки антиагрегантний ефект може спостерігатися навіть при малих дозах;
- інгібування скорочувальної діяльності матки, що може призводити до запізнених або затяжних пологів.

Приблизно 10 % кеторолаку проникає через плаценту.

Перейми та пологи.

Застосування лікарського засобу протипоказане під час перейм та пологів, тому що в результаті інгібуючої дії на синтез простагландинів він може негативно впливати на кровотворення плода та пригнічувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик кровотечі.

Існує підвищена імовірність кровотеч як у матері, так і у дитини.

Період годування груддю.

Було продемонстровано, що кеторолак і його метаболіти попадають до плода та в молоко у тварин. У низькій концентрації кеторолак був виявлений у грудному молоці людини, тому лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю.

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

Під час застосування кеторолаку у деяких пацієнтів може спостерігатися запаморочення, сонливість, втома, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія. У разі розвитку таких порушень, пацієнтам не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Лікарський засіб призначений для внутрішньом'язового або болюсного внутрішньовенного введення.

Болюсне внутрішньовенне введення повинно тривати не менше 15 секунд.

Лікарський засіб не слід застосовувати для епідурального або спінального введення.

Після внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, 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 має тривати не більше 2 днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії.

Ймовірність виникнення побічних реакцій можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу кеторолаку протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза кеторолаку становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолак при необхідності можна вводити кожні 2 години.

Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – 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) для оптимального анальгетичного ефекту в ранньому післяопераційному періоді, коли біль найбільш гострий.

Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. При застосуванні в поєднанні з внутрішньом'язовим/внутрішньовенним введенням кеторолаку добова доза опію, як правило, менша за звичайну. Проте слід брати до уваги побічні ефекти опію, особливо при хірургічному втручанні.

Для пацієнтів, які парентерально отримують кеторолак 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.

У людей літнього віку підвищений ризик серйозних наслідків побічних реакцій. Якщо застосування НПЗЗ вважається необхідним, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Під час застосування НПЗЗ слід контролювати стан пацієнта щодо появи кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Лікарський засіб протипоказаний при порушенні функції нирок помірного та важкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не вище 60 мг/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово).

Діти.

Безпека та ефективність застосування кеторолаку не встановлені. Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми.

Одноразове передозування кеторолаку призводило до болю у животі, нудоти, блювання, гіпервентиляції, пептичних виразок та/або ерозивного гастриту, порушення функції нирок, що минали після припинення застосування кеторолаку.

Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча.

Після застосування НПЗЗ можуть спостерігатися артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання і кома, хоча такі симптоми виникають рідко.

Крім того, можливі головний біль, біль в епігастрії, дезорієнтація, збудження, сонливість, запаморочення, шум у вухах і непритомність, а також рідкісні випадки діареї або поодинокі судоми.

При прийомі терапевтичних доз НПЗЗ були зареєстровані анафілактоїдні реакції, які також можуть виникати в разі передозування.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Спеціального антидоту не існує. Діаліз не приводить до істотного видалення кеторолаку з крові через високе зв'язування з білками.

Слід забезпечити відповідний діурез. Також потрібен моніторинг функції печінки і нирок, пацієнт повинен перебувати під наглядом протягом принаймні 4 годин після введення токсичної кількості кеторолаку. При виникненні повторних або тривалих судом слід застосовувати діазепам. Також можуть бути потрібними інші терапевтичні заходи залежно від клінічного стану пацієнта.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини з такими симптомами: ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка, дезорієнтація (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку крові та лімфатичної системи:

тромбоцитопенія, пурпура, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції, бронхоспазм, припливи, висипання, гіпотензія, набряк гортані.

З боку метаболізму та харчування:

анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

З боку психіки:

патологічне мислення, депресія, безсоння, тривожність, нервозність, психотичні реакції, незвичні сновидіння, галюцинації, ейфорія, сонливість, порушення концентрації уваги, сплутаність свідомості, збудження.

З боку нервової системи:

головний біль, запаморочення, судоми, парестезії, гіперкінезія, зміни смаку.

З боку органів зору:

порушення зору, зорового сприйняття, неврит зорового нерва.

З боку органів слуху:

дзвін у вухах, втрата слуху, вертиго.

З боку нирок та сечовивідної системи:

гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, затримка сечі, олігурія, гемолітико-уремічний синдром, біль у боку (з/без гематурії 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 серця:

пальпітація, брадикардія, серцева недостатність.

З боку судинної системи:

гіпертензія, гіпотензія, гематоми, припливи, блідість, післяопераційна ранова кровотеча.

Згідно з результатами клінічних та епідеміологічних досліджень, застосування коксибів та деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах) пов'язано з невеликим збільшенням ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при лікуванні кеторолаком не було виявлено збільшення частоти тромботичних явищ, таких як інфаркт міокарда, даних недостатньо, щоб виключити цей ризик.

З боку травного тракту:

найчастіше виникають шлунково-кишкові побічні реакції. Можливі пептичні виразки, перфорація виразки, кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку) (див. розділ «Особливості застосування»), нудота, блювання, диспепсія, відчуття дискомфорту у животі, абдомінальний біль, мелена, блювання кров'ю, діарея, сухість у роті, метеоризм, панкреатит, відчуття переповнення шлунка, езофагіт, відрижка, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»), гастрит, виразковий стоматит, стоматит, шлунково-кишкова виразка ректальна кровотеча.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

жіноче безпліддя.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

бронхіальна астма, набряк легень, диспное. Крім того, спостерігається носова кровотеча.

З боку гепатобіліарної системи:

гепатит, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, гепатомегалія.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

свербіж, пурпура, ексфолюативний дерматит, фотосенсибілізація, шкірні висипання (включаючи

макуло-папульозні), мультиформна еритема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пітливість, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) (дуже рідко).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:

міалгія, функціональні розлади.

З боку організму в цілому та реакції у місці введення:

сильна спрага, астенія, набряки, реакції та біль у місці ін'єкції, гарячка, біль у грудях.

Лабораторні дослідження:

подовжений час кровотечі, підвищений рівень сечовини в плазмі крові, підвищений рівень креатиніну, порушення функціональних проб печінки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Лікарський засіб не слід змішувати в одній ємності з морфіну сульфатом, петидину гідрохлоридом, прометазином та гідроксизиним через утворення осаду.

Сумісний із фізіологічним розчином, 5% розчином декстрози, розчином Рінгера, розчином Рінгера з лактатом або плазмалітом.

Сумісність кеторолаку з іншими препаратами невідома.

Упаковка.

По 1 мл розчину в скляній ампулі коричневого кольору, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш./

PharmaVision San. ve Tic. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Давутпаша Джад. №145 Зейтінбурну Стамбул, Туреччина /

Davutpasa Cad. No:145 Zeytinburnu Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.