

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЕТАЛЬГІН®

(KETALGIN)

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 0,01 г (10 мг);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки майже білого або білого з жовтуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолаку трометамін – ненаркотичний аналгетик. Це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що проявляє протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається аналгетиком периферичної дії. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. Після застосування кеторолаку трометаміну в 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 50 хвилин після прийому разової дози 10 мг. У здорових добровольців термінальний період напіввиведення з плазми крові становить у середньому 5,4 години. У осіб літнього віку (середній вік 72 роки) він становить 6,2 години. Більше 99% кеторолаку у плазмі крові зв'язується з білками. 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. 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 (91,4%), а решта виводиться з калом. Дієта, багата жирами, 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 або до інших компонентів препарату;
- активна пептична виразка, 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 значного оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах;
- 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 в сироватці крові більше 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;
- гіповолемія, дегідратація;
- ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.

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, варфарин, літій, пробенецид, циклоспорин. НПЗЗ не слід призначати протягом 8-12 діб після застосування міфепрестону, оскільки НПЗЗ можуть послаблювати ефект міфепрестону.

Лікарські засоби у комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.

У здорових осіб з нормоволемією кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20%. З особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам із серцевою декомпенсацією. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість гломерулярної фільтрації та підвищувати рівень серцевих глікозидів у плазмі крові у разі одночасного введення із серцевими глікозидами. Кеторолак та інші НПЗЗ можуть ослаблювати ефект гіпотензивних засобів. У разі одночасного застосування кеторолаку з інгібіторами АПФ існує підвищений ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів зі зменшеним об'ємом крові в організмі. Існує можливий ризик прояву нефротоксичності, якщо НПЗЗ призначати разом із такролімусом. Одночасне застосування разом із діуретиками може призводити до послаблення діуретичного ефекту та підвищення ризику нефротоксичності НПЗЗ. Як і з усіма НПЗЗ, з обережністю одночасно слід призначати кортикостероїдні препарати через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотечі. Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо НПЗЗ призначати у комбінації з антиагрегатними засобами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Рекомендується з обережністю одночасно призначати метотрексат, оскільки повідомлялося, що деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують кліренс метотрексату і тому, можливо, підвищують його токсичність.

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.

Малоймовірно, що наступні лікарські засоби взаємодіють з кеторолаком.

Кеторолак не впливав 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, парацетамолу, фенітоїну та толбутаміду не впливали на зв'язування кеторолаку з білками плазми крові. Оскільки кеторолак є високоактивним препаратом та

наявна його концентрація у плазмі крові низька, не очікується, що він буде істотно заміщувати інші препарати, що зв'язуються з білками плазми крові. У дослідженнях на тваринах та у людей не було 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.

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.

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

Особливості застосування.

Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів.

Вплив на фертильність. Застосування кеторолаку, як і будь-якого препарату, 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 про відміну кеторолаку.

Шлунково-кишкова кровотеча, утворення виразок та перфорація. Про шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразок або перфорації, що можуть бути летальними, повідомлялося у разі застосування НПЗЗ 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 залежить від дозування препарату. Це, зокрема, стосується пацієнтів літнього віку, які застосовують кеторолак у середній добовій дозі вище 60 мг. Для цих пацієнтів, а також для пацієнтів, які одночасно застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, що можуть збільшувати ризик для травного тракту, слід розглянути можливість комбінованого лікування із захисними засобами (наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи). Кетальгин® слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують паралельно медикаментозне лікування, що може збільшувати ризик утворення виразок або кровотечі, таких як пероральні кортикостероїди, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромбоцитарні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразок у пацієнтів, які отримують Кетальгин®, курс лікування слід припинити.

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

Порушення дихальної функції. Необхідна обережність у разі застосування препарату пацієнтам із бронхіальною астмою (в тому числі в анамнезі), оскільки повідомлялося, що НПЗЗ у таких пацієнтів прискорює виникнення бронхоспазму.

Вплив на нирки. Повідомлялося, що інгібітори біосинтезу простагландинів (включаючи НПЗЗ) чинять нефротоксичну дію. З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із порушеннями функції нирок, серця, печінки, оскільки застосування НПЗЗ може призводити до погіршення функції нирок. Пацієнтам із незначними порушеннями функції нирок призначати менші дози кеторолаку (такі, 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 препаратів, що інгібують синтез простагландинів, повідомлялося про випадки підвищення в сироватці крові сечовини, креатиніну та калію під час прийому кеторолаку трометаміну, що можуть траплятися після застосування однієї дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи, нирок та печінки. З обережністю призначати препарат 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 крові слід коригувати та ретельно контролювати вміст у сироватці крові сечовини та креатиніну, а також об'єм сечі, що виводиться, поки у пацієнта не настане нормоволемія. У пацієнтів, які перебувають на нирковому діалізі, кліренс креатиніну був зменшений приблизно вдвічі порівняно з нормою, а час кінцевого напіввиведення збільшувався приблизно втричі. Пацієнти із порушеннями функції печінки внаслідок цирозу не мали будь-яких клінічно важливих змін у кліренсі кеторолаку або залишкового періоду напіввиведення. Можуть спостерігатися граничні підвищення значень за даними одного або більшої кількості функціональних тестів печінки. 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, Кетальгин® слід відмінити.

З обережністю призначати кеторолак пацієнтам із кардіоваскулярними порушеннями в анамнезі.

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

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.

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини. У пацієнтів із системним червоним вовчаком та різними змішаними захворюваннями сполучної тканини підвищується ризик розвитку асептичного менінгіту.

Дерматологічні. Кетальгин® слід відмінити у разі перших ознак висипань на шкірі, ураження слизових оболонок або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Гематологічні ефекти. Пацієнтам із порушенням згортання крові не слід призначати Кетальгин®. Пацієнти, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть мати підвищений ризик кровотечі, якщо одночасно застосовувати кеторолак. Стан пацієнтів, які отримують інші препарати, що можуть впливати на швидкість зупинки кровотечі, слід ретельно контролювати 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 нормальний діапазон 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. Кетальгин® не є засобом для анестезії та не має седативних або анксиолітичних властивостей, тому він не рекомендується як засіб премедикації перед операцією для підтримки анестезії.

Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як розпочинати застосування кеторолаку.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Кеторолак не викликає залежності, у випадку припинення прийому препарату не було зафіксовано синдрому відміни.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування кеторолаку у період вагітності у людини не встановлена.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування кеторолаку 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.

З огляду на відомий вплив НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (ризик передчасного звуження/закриття артеріальної протоки), кеторолак протипоказаний у період вагітності, переймів та пологів. Початок пологів може бути затриманий, а тривалість подовжена з підвищеною тенденцією виникнення кровотечі як у матері, так і в дитини.

Кеторолак проникає у грудне молоко у низьких кількостях, тому Кетальгин® протипоказаний у

період годування груддю.

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

Деякі пацієнти у разі застосування кеторолаку можуть відчувати сонливість, запаморочення, вертиго, безсоння, підвищену втомлюваність, порушення зору або депресію. Якщо пацієнти відчують 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. Препарат рекомендується лише для короткочасного застосування (до 5 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Перед початком лікування необхідно досягти нормоволемії. Дорослим Кетальгін® призначати по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Опіюідні аналгетики (наприклад, морфін, петидин) можна застосовувати паралельно, кеторолак не впливає на зв'язування опіюідних препаратів та не посилює депресію дихання або седативну дію, яку спричиняють опіюіди. Було продемонстровано, що у випадках післяопераційного болю одночасне застосування кеторолаку з опіюідними аналгетиками знижувало потребу в останніх. Для пацієнтів, які отримують парентерально кеторолак та яким призначено кеторолак перорально у формі таблеток, сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для осіб літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок та пацієнтів з масою тіла менше 50 кг), а дозування пероральної форми препарату не має перевищувати 40 мг на добу, якщо змінено застосування форми випуску препарату. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку існує більш високий 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 препарату, наприклад 6-8 годин.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми: головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча; рідко - діарея, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, запаморочення, дзвін у вухах,

втрата свідомості, інші судоми. У випадках тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

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. Діаліз не виводить кеторолак із кровообігу.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту в животі, криваве блювання, спазм або печіння в епігастральній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона.

З боку центральної нервової системи: тривожність, сонливість, запаморочення, головний біль, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судоми, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, вертиго, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення.

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

З боку органів слуху: втрата слуху, дзвін у вухах.

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

З боку репродуктивної системи: жіноче безпліддя.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія.

З боку серцево-судинної системи: припливи, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, 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).

З боку дихальної системи: задишка, астма, набряк легень.

З боку системи крові: пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозинофілія.

З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), ексфоліативний дерматит, макулопапульозні висипання.

Гіперчутливість: повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу 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, астма та поліпи в носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок.

Інші: післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення температури тіла, підвищена пітливість, сухість у роті, посилена спрага, порушення смакових відчуттів, міалгія.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків». ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.