ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування|вживанню| лікарського засобу

КЕТОРОЛАК-ЗДОРОВ’Я

(KETOROLAC-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію метабісульфіт (Е 223), динатрію едетат, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або зеленувато-жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Фармакокінетика.

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

Лінійна фармакокінетика. У дорослих після внутрішньом’язового введення кеторолаку

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

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

Таблиця приблизних середніх фармакокінетичних параметрів (середнє ± СВ)

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

[1] Час досягнення максимальної плазмової концентрації (T_{max}).
[2] Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}).
[3] Мінімальна концентрація у плазмі крові.
[4] Середня концентрація у плазмі крові.
[5] Об'єм розподілу.
* Середнє значення було змодельоване з використанням даних плазмової концентрації, а стандартне відхилення було змодельоване з використанням відсоткового коефіцієнта варіації для даних значень C_{max} та T_{max}.
[#] Не застосовується, тому що 60 мг рекомендовано застосовувати тільки як одноразову дозу.

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

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

$T_{½}$ S-енантіомера кеторолаку трометамолу становить приблизно 2,5 години (СВ ± 0,4), а R-енантіомера – 5 годин (СВ ± 1,7). В інших дослідженнях повідомлялося, що $T_{½}$ рацемату

становить 5-6 годин.

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

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення, $T_{½}$ рацемату кеторолаку трометамолу збільшувався з 5 до 7 годин у пацієнтів літнього віку (65-78 років) порівняно з молодими здоровими добровольцями (24-35 років).

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

Ниркова недостатність. Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення препарату, середній $T_{½}$ кеторолаку трометамолу у пацієнтів із порушеннями функції нирок становить 6-19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку трометамолу у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із порушеннями функції нирок майже немає (r = 0,5). У пацієнтів із захворюванням нирок значення AUC_8 кожного з енантіомерів підвищується майже на 100 % порівняно зі здоровими добровольцями. Об'єм розподілу подвоюється для S-енантіомера та збільшується на $^1/_5$ для R-енантіомера. Збільшення об'єму розподілу кеторолаку трометамолу вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Печінкова недостатність. Значення $T_{½}$, 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 будь-якого компонента препарату.

· Пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавньою шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі.

· Наявна або підозрювана шлунково-кишкова кровотеча.

· Бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими НПЗЗ (через можливість виникнення

тяжких анафілактичних реакцій).

· Бронхіальна астма в анамнезі.

· Тяжка серцева недостатність.

· Повний або частковий синдром носових поліпів, набряк Квінке або бронхоспазм.

· 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 ОД кожні 12 годин).

· Печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність (рівень креатиніну у сироватці крові більше 160 мкмоль/л).

· Підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові та високий ризик кровотечі.

· Одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію.

· Гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об’єму рідини.

· Препарат протипоказаний при переймах.

· Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату.

· Кеторолак протипоказаний для профілактичного застосування перед хірургічними операціями, оскільки він затримує агрегацію тромбоцитів і протипоказаний також під час операції через підвищений ризик кровотечі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин. Кеторолаку трометамол незначно зменшував зв’язування варфарину з білками плазми крові *in vitro* та не змінював зв’язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв’язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, що вказувало на потенційне дворазове збільшення рівнів незв’язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну і толбутаміду не змінюють зв’язування кеторолаку трометамолу з білками плазми крові. Одночасне застосування кеторолаку та профілактичне застосування гепарину у невеликих дозах (2500—5000 ОД за 12 годин) широко не вивчено, але може бути пов’язане з підвищеним ризиком кровотечі. Пацієнтам, які застосовують антикоагулянти або застосовують гепарин у малих дозах, не можна вводити кеторолак.

Антитромботичні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

(СІЗЗС). Підвищується ризик кровотечі у шлунково-кишковому тракті (див. розділ «Особливості застосування»).

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 трометамол та ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ.

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

Пробенецид. Супутнє застосування кеторолаку трометамолу і пробенециду призводило до зниження кліренсу кеторолаку і значного підвищення його плазмових рівнів і $T_{½}$. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометамолу і пробенециду протипоказане.

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

Літій. Протипоказано одночасне застосування НПЗЗ і препаратів літію.

Опіоїдні аналгетики. Посилюється ефект опіоїдних аналгетиків, що дозволяє зменшувати дозу останніх при знеболюванні.

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

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

Метотрексат. Одночасно призначати слід з обережністю, можливе збільшення токсичності метотрексату через пригнічення функції нирок.

Інгібітори АПФ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ підвищує ризик розвитку порушень функції нирок, зокрема для 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 трометамолу та протисудомних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

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

Пентоксифілін. Одночасне застосування кеторолаку трометамолу і пентоксифіліну

підвищує ризик появи кровотечі.

Неполяризуючі міорелаксанти. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометамолу і міорелаксантів не проводили. 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. 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 шлунково-кишкової кровотечі.

Хіноліни. Пацієнти, які приймають хіноліни, можуть мати 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.

Похідні сульфонілсечовини. НПЗЗ можуть посилити дію похідних сульфонілсечовини.

Противірусні засоби. 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 із зидовудином та ібупрофеном. Ритонавір може підвищити концентрацію НПЗЗ у плазмі.

Такролімус. НПЗЗ можуть збільшити ризик нефротоксичності.

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

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

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

Особливості застосування.

Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарі мають знати, що у деяких пацієнтів знеболення настає тільки через 30 хвилин після внутрішньом’язового введення. Слід уникати одночасного застосування кеторолаку та інших НПЗЗ, а також селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (див. розділ «Протипоказання»).

Комбіноване застосування кеторолаку трометамолу внутрішньом’язово та перорально дорослим пацієнтам не має перевищувати 5 днів.

Вплив на фертильність. Жінкам, які не можуть завагітніти і у зв’язку з цим проходять обстеження, застосування кеторолаку трометамолу слід відмінити. Жінкам зі зниженою здатністю до запліднення слід уникати застосування препарату.

Вплив на травний тракт. Кеторолаку трометамол здатен спричиняти кровотечу, виразку та перфорації шлунково-кишкового тракту. Ризик згаданих небажаних побічних реакцій більший у пацієнтів із виразкою в анамнезі, особливо якщо з’явилися ускладнення: кровотеча або перфорація (див. розділ «Протипоказання»), а також у літніх пацієнтів. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамол у будь-який час після симптомів-передвісників або без них і можуть мати летальні наслідки. Епідеміологічні дані свідчать, що, порівняно з деякими іншими НПЗЗ, застосування кеторолаку (особливо не за затвердженими показаннями і/або тривалий час) може бути пов’язано з підвищеним ризиком порушень органів травної системи (див. розділи «Показання», «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози»). Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії. Лікування таких пацієнтів слід починати з максимально низької дози НПЗЗ. У цих випадках, а також у разі застосування ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах або інших лікарських засобів, які можуть підвищити ризик небажаних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), слід ретельно зважити необхідність комбінувати НПЗЗ з гастропротекторами, наприклад з мізопростолом або інгібітором протонного насоса (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Крім наявності в анамнезі виразкової хвороби, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія НПЗЗ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров’я у цілому. Більшість спонтанних звітів про явища з боку ШКТ 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 слід призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗЗ. Пацієнти (особливо літнього віку) з діагностованими порушеннями ШКТ в анамнезі, повинні повідомляти про кожен абдомінальний симптом (особливо кровотечі ШКТ). На згадані симптоми важливо звернути посилену увагу на початку лікування.

Застосування кеторолаку у пацієнтів, які застосовують антикоагулянти (наприклад, варфарин), протипоказано.

Якщо у пацієнта, який приймає кеторолак, діагностується кровотеча або виразка ШКТ, застосування препарату слід припинити. Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ пацієнтам з хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання.

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

Вплив на гемостаз. При супутньому застосуванні кеторолаку трометамолу пацієнтам, які отримують антикоагулянтну терапію, може підвищуватися ризик виникнення кровотечі.

Детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин) не проводили, тому такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолаку трометамол. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометамолу слід пильно спостерігати. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальною функцією кровотечі її час збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, що становить 2-11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії після прийому ацетилсаліцилової кислоти функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24-48 годин після відміни кеторолаку. Отримано повідомлення про кровотечі післяопераційних ран, пов'язані з невідкладним парентеральним введенням кеторолаку під час операції. Слід дотримуватися обережності у випадку, коли стабільний гемостаз є важливим, наприклад при косметичних або амбулаторно проведених операціях, резекції передміхурової залози або тонзилектомії. При застосуванні кеторолаку спостерігаються гематоми та інші ознаки кровотечі ран, а також кровотеча з носа. Призначаючи кеторолак, слід взяти до уваги його схожість з іншими НПЗЗ, які інгібують циклооксигеназу, і потенційний ризик кровотечі, особливо у літніх пацієнтів. Пацієнтам, яким робили операцію з високим ризиком кровотечі або неповним гемостазом, кеторолаку трометамол застосовувати не можна (див. розділ «Протипоказання»). Кеторолаку трометамол не є анестетиком і не має седативних або анксіолітичних властивостей, тому його не призначають для передопераційного лікування, коли для посилення анестезії необхідна така дія.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші НПЗЗ, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може виявляти токсичний вплив на нирки, спричиняти гломерулярний нефрит, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирок, нефротичний синдром і гостру ниркову недостатність, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок або з хворобами нирок в анамнезі. Як і інші інгібітори синтезу простагландину, кеторолак може підвищити рівень сечовини, креатиніну та іонів калію в сироватці: відхилення від норми спостерігаються навіть після введення однієї дози. Оскільки кеторолак і його метаболіти виводяться в основному нирками, його не можна вводити пацієнтам із помірними і тяжкими порушеннями функції нирок (креатинін в сироватці > 160 мкмоль/л) (див. розділ «Протипоказання»). Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів, у яких внаслідок хвороби можливе зменшення об'єму крові і/або кров'яного потоку в нирках, де простагландини відіграють важливу роль у збереженні перфузії. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити дозозалежне гальмування синтезу простагландинів і ниркову недостатність. До групи ризику відносяться пацієнти із порушеннями функції нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, із порушеннями функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку. Після припинення терапії НПЗЗ стан пацієнтів зазвичай нормалізується. Недостатнє переливання рідини/крові під час хірургічних операцій з подальшою гіповолемією може спричинити дисфункцію нирок, яка загострюється при введенні кеторолаку. Слід коректувати зниження об'єму міжклітинної рідини; необхідний ретельний контроль рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові і спостереження за виведенням сечі, поки об'єм крові не буде відповідати нормі.

Пацієнти з менш вираженими порушеннями функції нирок 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 $T_{½}$ збільшувався майже втричі.

Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку. За станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або з незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати.

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

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

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки. Кеторолаку трометамол слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Значні підвищення (більше ніж втричі за норму) АЛТ та АСТ у сироватці крові спостерігалися у менше 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках – летальні. Кеторолак слід відміняти у випадку появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).

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

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини. Застосування препарату пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак або захворювання сполучної тканини, може асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку асептичного менінгіту.

Дерматологічні. Були повідомлення про серйозні реакції шкіри, такі як ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування, причому перші прояви з’являються у більшості випадків упродовж першого місяця лікування. Пацієнтам слід припинити застосування препарату при першій появі висипань, пошкодженні слизових оболонок або при інших проявах гіперчутливості.

Застосування пацієнтам літнього віку. У пацієнтів літнього віку (від 65 років) застосування НПЗЗ частіше викликає небажані побічні реакції, особливо кровотечу і перфорацію ШКТ, у т.ч. з летальним наслідком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Збільшення такого роду ризику, пов’язаного з віком, характерне при застосуванні всіх НПЗЗ. Порівняно з пацієнтами молодшого віку, у цих пацієнтів збільшений напівперіод елімінації з плазми і знижений кліренс у плазмі. Тому літнім пацієнтам не рекомендується призначати загальну добову дозу, що

перевищує 60 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

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

Цей лікарський засіб містить натрію метабісульфіт (Е 223), що рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність і/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик спонтанного аборту, серцевих аномалій та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцевих аномалій збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості терапії.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування НПЗЗ 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 у плода після лікування НПЗЗ у II триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування.

Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до більш частої втрати заплідненої яйцеклітини до імплантації і переривання вагітності після імплантації, а також збільшує ризик смертності ембріона і плода. Крім того, були отримані повідомлення про більш частий розвиток різних аномалій, у тому числі серцево-судинних, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу.

Під час вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити у плода:

- кардіопульмональну токсичність (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);

- порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком олігогідрамніону (зменшення кількості амніотичної рідини).

У свою чергу, в кінці вагітності для матері та новонародженого, цей лікарський засіб може:

- потенційно продовжити час кровотечі через антиагрегантну дію, яка може проявитися навіть у разі застосування дуже малих доз;

- інгібувати скорочення матки, що може призвести до затримки пологів або затяжних пологів.

Період годування груддю.

Кеторолак у невеликій концентрації констатовано в грудному молоці. В період лактації кеторолак застосовувати не можна.

Фертильність.

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

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

На період лікування необхідно утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій, у зв’язку з можливим розвитком побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору (запаморочення, втомлення, сонливість, вертиго, порушення зору, безсоння та депресія).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Після внутрішньом’язового введення аналгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, максимальне знеболювання настає через 1-2 години. Загалом середня тривалість аналгезії 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-х 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. Вірогідність

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

Можливе супутнє застосування опіоїдних 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 пероральний прийом кеторолаку трометамолу (таблетки), загальна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок та з масою тіла менше 50 кг). У той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

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

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

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 16 років. Дітям віком від 16 до 18 років кеторолак застосовують так само, як дорослим.

Передозування.

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

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

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

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

Побічні реакції.

Побічні реакції, що зустрічалися частіше, ніж одиничні випадки, класифіковані за класами систем органів та частотою з використанням умовних позначень: дуже часто (> 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

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

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

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

З боку серцево-судинної системи: часто: блідість; нечасто: прискорене серцебиття, пальпітація, біль у грудях; частота невідома: брадикардія, припливи. Були повідомлення про розвиток набряків, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, пов’язаних із застосуванням НПЗЗ (особливо у великих дозах і тривало). Може спричинити зростання ризику

артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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

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

З боку репродуктивної системи: частота невідома: жіноче безпліддя.

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

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

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

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

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності.

Упаковка. По 1 мл в ампулах № 10 у коробці; № 5×2, № 10 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.