ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

(KETOLONG-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфіт безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора злегка жовтуватого або зеленувато-жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолак – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), інгібітор циклооксигенази (ЦОГ), похідне піролізинкарбонової кислоти, чинить виражену аналгезуючу дію. Завдяки особливостям лікарської форми тривалість аналгезуючої дії лікарського засобу становить 10–12 годин. Здатний купірувати або зменшувати біль малої та середньої інтенсивності.

Як і інші НПЗЗ, чинить жарознижувальну і протизапальну дію. Здатний гальмувати агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

При внутрішньом’язовому введенні на місці введення лікарського засобу утворюється депо, з якого кеторолак поступово надходить у системний кровотік.

Час досягнення максимальної концентрації (C_{max} = 3 мг/л) у плазмі крові (T_{max}) становить 40–50 хв. Зв'язування з білками плазми – понад 99 %. До 10 % введеної дози лікарського засобу метаболізується у печінці, інша кількість – у нирках. Виводиться з організму в основному із сечею (до 90 %), 60 % введеної дози – у незміненому стані. До 10 % введеної дози виводиться з фекаліями. Період напіввиведення лікарського засобу ($T^1/_2$) становить 4–6 годин у пацієнтів із порушеннями функції нирок, в осіб літнього віку швидкість виведення лікарського засобу знижується, а $T^1/_2$ зростає. Проникає крізь плацентарний бар'єр і в грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу та до інших НПЗЗ.

Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.

Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез.

Помірні або тяжкі порушення функції нирок (креатинін сироватки крові вище 160 мкмоль/л).

Ризик ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.

Порушення згортання крові.

Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500–5000 ОД кожні 12 годин).

Тяжка серцева, печінкова недостатність.

Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка.

Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі.

Лікарський засіб протипоказаний під час вагітності, переймах або у період годування груддю.

Діти віком до 16 років.

Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію.

Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів (у таких хворих спостерігаються тяжкі анафілактичні реакції).

Не застосовувати як аналгетичний засіб перед і під час оперативного втручання.

Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення, оскільки лікарський засіб містить спирт бензиловий.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин. Кеторолак трометамін значно 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 рівня незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації *дигоксину*, *варфарину*, *ібупрофену*, *напроксену*, *піроксикаму*, *парацетомолу*, *ацетамінофену*, *фенітоїну і толбутаміду* не змінюють зв'язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові.

Ацетилсаліцилова кислота. При застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою зв'язування кеторолаку з білками плазми крові зменшується, хоча кліренс вільного кеторолаку не змінюється. Клінічне значення цього виду взаємодії невідоме, хоча, як і при застосуванні інших НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, не рекомендується одночасно призначати кеторолак трометамін і ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ.

Пробенецид. Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду протипоказане, через збільшення концентрації кеторолаку в плазмі крові та його $T^1/_2$ з організму.

Неполяризуючі міорелаксанти. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометаміну і міорелаксантів не проводилося.

Зидовудин. 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.

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

Хоча дослідження не вказують на значну взаємодію між кеторолаком і варфарином або гепарином, одночасне застосування кеторолаку та лікарських засобів, що впливають на гемостаз, включаючи терапевтичні дози антикоагулянтної терапії (варфарин), профілактичні низькі дози гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин) та декстрану, може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі.

Тромбоксан. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів, зменшує концентрацію тромбоксану та продовжує кровотечу. На відміну від тривалих ефектів від ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після припинення застосування кеторолаку.

При одночасному застосуванні з іншими *НПЗЗ* можливий розвиток адитивних побічних ефектів.

Діуретики. Знижується діуретичний ефект, у результаті чого підвищується нефротоксична дія кеторолаку. Кеторолак для ін'єкцій зменшував діуретичну відповідь на фуросемід у здорових добровольців з нормоволемією приблизно на 20 %, тому особливу увагу слід приділяти пацієнтам із декомпенсацією серця.

β-адреноблокатори, інгібітори АПФ. Відбувається зниження антигіпертензивної дії β-адреноблокаторів під впливом кеторолаку, в результаті чого можливий розвиток порушень функції нирок. Тому дану комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо людям літнього віку. Слід призначати мінімальну ефективну дозу (60 мг) та враховувати контроль функції нирок після початку супутньої терапії та періодично після цього.

Антибіотики циклоспоринового ряду. Підвищується нефротоксичність циклоспоринів.

Глюкокортикостероїди. У зв'язку з підвищенням ризику розвитку кровотечі в шлунково-кишковому тракті одночасне застосування кеторолаку з глюкокортикостероїдами необхідно проводити обережно.

Хінолони. Підвищується ризик розвитку судом.

Міфепристон. Кеторолак знижує ефективність міфепристону, у зв'язку з чим застосування кеторолаку дозволено лише через 8–12 днів після початку застосування міфепристону.

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

Солі літію. Затримується виведення літію з організму. У пацієнтів, які отримують літій, можливе збільшення ниркового кліренсу літію, що призводить до збільшення концентрації літію в плазмі крові з деякими інгібуючими лікарськими засобами для лікування синтезу простагландинів.

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

Серцеві глікозиди. НПЗЗ можуть погіршувати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації та підвищувати плазмові рівні серцевих глікозидів. *Метотрексат.* Одночасно призначати з обережністю, оскільки деякі лікарські засоби, що інгібують синтез простагландинів, можуть зменшувати кліренс метотрексату і, таким чином, підвищують його токсичність.

Антитромбоцитарні лікарські засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч, коли антитромбоцитарні лікарські засоби та СІЗЗС взаємодіють з НПЗЗ.

Такролімус. Існує можливий ризик нефротоксичності, коли НПЗЗ вводять одночасно з такролімусом.

Протисудомні засоби. Зафіксовано поодинокі випадки виникнення судом при одночасному застосуванні кеторолаку трометаміну і протисудомних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

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

Пентоксифілін. Підвищує ризик появи кровотечі.

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

Особливості застосування.

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

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

Слід враховувати, що у деяких пацієнтів знеболювання настає тільки через 30 хв після внутрішньом'язового введення.

Кеторолак трометамін не має седативних або анксіолітичних властивостей.

При лікуванні пацієнтів із серцевою, нирковою або печінковою недостатністю, які приймають діуретики, або після хірургічного втручання з гіповолемією необхідно проводити ретельний контроль діурезу та функції нирок.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Кеторолак трометамін здатний спричиняти тяжкі побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту на будь-якому етапі терапії лікарським засобом після симптомів-провісників або без них. Такі побічні реакції можуть мати летальний наслідок. Ризик появи серйозних із клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч дозозалежний. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії. Крім наявності в анамнезі виразкової хвороби, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія НПЗЗ, куріння, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому.

Ці пацієнти повинні починати лікування з найменшої доступної дози. Стани таких пацієнтів, а також пацієнтів, які потребують одночасного застосування ацетилсаліцилової кислоти у низькій дозі, або інших лікарських засобів, які можуть збільшити ризик шлунково-кишкових кровотеч, слід контролювати та розглянути можливість застосування комбінованої терапії захисними засобами (наприклад, мізопростол або інгібітори протонної помпи). При появі будь-яких незвичних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту при кровотечах або виразках, особливо у літніх людей, під час терапії кеторолаком застосування лікарського засобу слід припинити.

Більшість спонтанних звітів про явища з боку шлунково-кишкового тракту стосувалися пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, тому при лікуванні такої категорії хворих слід приділяти їм особливу увагу та при виникненні підозри кеторолак слід відмінити. Пацієнтам із групи ризику слід призначити альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗЗ.

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.

Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ пацієнтам із хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання.

Вплив на гемостаз.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі.

При одноразовому прийомі кеторолаку трометаміну у пацієнтів, 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), варфарину та декстранів 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 застосовувати кеторолак трометамін. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометаміну слід пильно спостерігати. У контрольних клінічних дослідженнях частота клінічно значущої післяопераційної кровотечі становила менше 1 %. У хворих з нормальною функцією кровотечі кровотеча збільшувалась, але не за межами норми від 2 до 11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії після прийому ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після відміни кеторолаку.

Післяопераційна ранова кровотеча була зареєстрована у зв’язку з негайним періопераційним застосуванням кеторолаку. Тому кеторолак не слід застосовувати пацієнтам, яким робили операцію з високим ризиком кровотечі або неповним гемостазом.

Слід з обережністю застосовувати кеторолак трометамін при виражених показниках гемостазу, але не обмежуючись косметичними або щоденними операціями, резекцією передміхурової залози або тонзилектомією.

Гематома, носова кровотеча та інші ознаки ранової кровотечі були зафіксовані при застосуванні кеторолаку. Лікарі повинні усвідомлювати фармакологічну схожість кеторолаку з іншими НПЗЗ, які інгібують ЦОГ та ризик кровотечі, особливо у людей літнього віку.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Як і інші НПЗЗ, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може виявляти токсичний вплив на нирки, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок або із хворобами нирок в анамнезі. Зазвичай, після припинення терапії НПЗЗ, нирки повертаються до свого попереднього функціонального стану.

До групи ризику належать пацієнти після крововтрати, із порушенями функції нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, із порушеннями функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку.

Не слід приймати кеторолак для ін’єкцій пацієнтам із помірними або серйозними порушеннями функції нирок (креатинін у сироватці крові – більше 160 мкмоль/л), оскільки кеторолак та його метаболіти виділяються насамперед нирками.

Пацієнти з менш вираженими порушеннями функції нирок повинні отримувати нижчі дози кеторолаку (не більше 60 мг на добу, внутрішньом’язово). Необхідно уважно спостерігати за

станом нирок та рівнем сечовини/креатиніну в сечі таких пацієнтів. Перед початком лікування пацієнти повинні бути добре гідратовані. У пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, кліренс кеторолаку був знижений приблизно наполовину від нормальної швидкості, а термінальний $T^1/_2$ збільшувався майже у 3 рази.

Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, що гальмують синтез простагландинів, при застосуванні кеторолаку збільшується рівень сечовини, креатиніну та калію в сироватці крові та може спостерігатися після однієї дози.

Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку.

За станом хворих на артеріальну гіпертензію та/або з незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати через наявну інформацію про затримку рідини та набряк під час терапії НПЗЗ.

Щоб мінімізувати потенційний ризик розвитку побічних кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого проміжку часу. Пацієнти із неконтрольованою гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або судин головного мозку кеторолак трометамін призначають тільки після ретельної оцінки всіх переваг та недоліків такого лікування. Так само слід 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 тромботичних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не можна виключити такий ризик і для кеторолаку.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Кеторолак трометамін слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Значне підвищення (більше ніж у 3 рази за норму) АЛТ та АСТ в сироватці крові спостерігалося у контрольованих клінічних дослідженнях менш ніж у 1 % пацієнтів.

Крім того, повідомляли про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках – летальні. Кеторолак слід відміняти у випадку появи клінічних симптомів захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).

Пацієнти із порушеннями функції печінки внаслідок цирозу не мають клінічно важливої різниці у кліренсі кеторолаку або часу його напіввиведення.

Можна спостерігати граничні підвищення одного або декількох аналізів функції печінки. Ці порушення можуть бути тимчасовими, можуть залишатися незміненими або можуть прогресувати при продовженні терапії.

Респіраторна система.

Слід контролювати стан пацієнта у зв’язку з високою вірогідністю розвитку бронхоспазму.

Захворювання сполучної тканини.

Застосування лікарського засобу пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак або захворювання сполучної тканини, може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку асептичного менінгіту.

Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції.

Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції (включаючи, але не обмежуючись, анафілаксією, бронхоспазмом, почервонінням, висипанням, артеріальною гіпотензією, набряком гортані та ангіоневротичним набряком) можуть спостерігатися у пацієнтів з або без гіперчутливості до ацетилсаліцилової кислоти, інших НПЗЗ або до кеторолаку. Вони також можуть виникнути в осіб з ангіодемою, бронхоспастичною реактивністю (наприклад, з астмою) та поліпами носа в анамнезі. Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок. Тому кеторолак не слід застосовувати таким пацієнтам.

Реакції з боку шкіри.

Були повідомлення про серйозні реакції з боку шкіри у зв’язку із застосуванням НПЗЗ, деякі з них були летальними, включаючи такі як ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування, причому перші прояви з’являються у більшості випадків упродовж першого місяця лікування. Пацієнтам слід припинити застосування лікарського засобу при появі перших висипів, пошкодженні слизових оболонок або інших проявах гіперчутливості.

Зловживання або залежність.

Кеторолак позбавлений потенціалу звикання. Після раптового припинення застосування кеторолаку не спостерігали жодних абстинентних симптомів.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб у своєму складі має натрію сульфіт безводний (Е 221), що рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм.

Цей лікарський засіб містить спирт бензиловий, що може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років. Застосування лікарського засобу протипоказане дітям віком до 16 років.

Цей лікарський засіб у своєму складі має пропіленгліколь, що може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування кеторолаку трометаміну протипоказане у період вагітності, під час перейм та пологів через відомі ефекти НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (ризик не закриття артеріальної протоки).

Безпека застосування кеторолаку під час вагітності не була встановлена. Під час досліджень

токсичних доз кеторолаку у щурів та кроликів тератогенність не підтверджена. У щурів спостерігалося подовження періоду вагітності та/або затримка пологів.

При застосуванні НПЗЗ відзначалась низька частота вроджених аномалій у чоловіків без будь-яких закономірностей.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викидня та різноманітні вади розвитку плода (серцево-судинної системи та гастрошизис) після застосування інгібітора синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу Кетолонг-Дарниця® може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, яке у більшості випадків зникало після припинення лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу кеторолаку протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня.

Абсолютний ризик вад розвитку серцево-судинної системи у разі застосування НПЗЗ збільшується з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується з дозою та тривалістю терапії.

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

· серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

· порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном (**див. в**ище**).**

На жінку і плід наприкінці вагітності інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати таким чином:

· можливість подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може виникнути навіть після дуже низьких доз, може спостерігатися посилена кровотеча як у матері, так і у дитини;

· гальмування скорочень матки, що може призвести до затримки або подовження тривалості пологів.

Приблизно 10 % кеторолаку проходить через плаценту.

Період годування груддю.

При низьких концентраціях кеторолак та його метаболіти проникають у грудне молоко у невеликій кількості.

Через можливий негативний вплив інгібіторів синтезу простагландину на немовлят кеторолак протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність.

Застосування кеторолаку, як і будь-якого лікарського засобу, що інгібує синтез циклооксигенази/простагландинів, може погіршити фертильність жінок та не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти.

Жінкам, які мають труднощі із зачаттям або проходять обстеження з приводу безпліддя.

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

У деяких пацієнтів при застосуванні кеторолаку трометаміну може виникнути запаморочення, сонливість, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія. Якщо спостерігаються ці або інші подібні побічні ефекти, не слід керувати автотранспортними засобами або працювати з точними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару. Після внутрішньом'язового введення аналгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, а максимальне знеболювання настає через 1–2 години. В цілому середня тривалість аналгезії становить 8–12 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості больового синдрому та реакції пацієнта на лікування.

Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку не повинно тривати 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 лікарського засобу або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не потребували знеболювальної терапії.

Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарський засіб не можна вводити епідурально або інтраспінально.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10–30 мг кожні 4–6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолак трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не повинна перевищувати 90 мг для молодих пацієнтів, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. У пацієнтів з масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних лікарських засобів. Для пацієнтів, які парентерально отримують розчин Кетолонг-Дарниця® і яких переводять на пероральний прийом таблеток Кетолонг-Дарниця®, загальна комбінована добова доза не повинна перевищувати 90 мг (60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок і з масою тіла менше 50 кг), а в той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не повинна перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначати найнижче значення з діапазону дозування. Загальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

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

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 16 років, оскільки безпека та ефективність у дітей не встановлена.

Передозування.

Симптом. Одноразове передозування кеторолаком у різний час призводило до болю в животі, нудоти, блювання, гіпервентиляції, пептичних виразок та/або ерозивного гастриту і порушень функції нирок, які проходили після відміни лікарського засобу.

Можлива дезорієнтація, збудження, запаморочення, порушення слуху, непритомність, загальмований стан, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-кишкова кровотеча, артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Повідомляли про розвиток анафілактоїдних реакцій, які можуть виникати і при передозуванні.

Зареєстровано рідкісні випадки діареї та випадкові судоми.

Лікування. Терапія симптоматична і підтримуюча. Специфічний антидот відсутній. Протягом 1 години та не пізніше 4 годин після прийому лікарського засобу із симптомами передозування або після великого передозування (при прийомі пероральної дози, що в 5–10 разів більша за звичайну) рекомендовано викликати блювання, прийняти активоване вугілля (60–100 г для дорослих) та/або прийняти осмотичний проносний засіб.

Застосування форсованого діурезу, алкілування сечі, гемодіалізу або переливання крові неефективні, зважаючи на високий рівень зв'язування лікарського засобу з білками плазми крові.

Часті або тривалі конвульсії слід лікувати внутрішньовенним діазепамом. Необхідно уважно стежити за функціями нирок та печінки.

Інші заходи можуть бути вказані у клінічному стані пацієнта.

Побічні реакції.

З боку органів чуття: порушення смакових відчуттів.

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

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, тахіпное або диспное, тяжкість або біль у грудній клітці, свистяче дихання, астма, ускладнення перебігу астми, набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше – метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), блювання кров'ю, гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, ректальні крововиливи, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ.

З боку нирок та сечовидільної системи: сильний біль у місці проекції нирок, дизурія, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, азотемія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, гемолітичний уремічний синдром, біль у боці (з/без гематурії).

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, непритомний стан, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, нервозність, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, збудження, гіперкінезія, судоми, асептичний менінгіт (з відповідною симптоматикою), ригідність м'язів потилиці, відчуття тривожності, вертиго, дезорієнтація.

З боку психіки: гіперактивність (зміни настрою, неспокій), галюцинації, незвичні сновидіння, депресія, психотичні реакції, патологічні думки, розлади мислення.

З боку серцево-судинної системи: блідість, припливи, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, пальпітація, набряки. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах і протягом тривалого часу, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт).

З боку крові та лімфатичної системи: пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, в результаті чого можливе виникнення крововиливів під шкіру, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові, подовження часу кровотечі та підвищена післяопераційна кровоточивість ран.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в тому числі анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, реактивність дихальних шляхів, астма, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, набряк повік, періорбітальний набряк, набряк обличчя, гомілок, пальців, ступнів, набряк язика, задишка, артеріальна гіпотензія, припливи, ексфоліативний дерматит, бульозний дерматоз. 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 носа). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гіперемія, свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні реакції, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання, в тому числі макулопапульозні та мокнучі, зміна кольору шкіри обличчя.

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

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: безпліддя (у жінок).

Загальні розлади та реакції у місці введення: загальна слабкість, спрага, астенічний синдром, нездужання, набряки, гарячка із ознобом або без, підвищена пітливість, збільшення маси тіла; висипання, свербіж, біль, припухлість і гіперемія у місці введення.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин кеторолаку для ін'єкцій не слід змішувати в малих емкостях (наприклад, в одному шприці) із сульфатом морфіну, гідрохлоридом петидину, прометазину або гідроксизину, оскільки при цьому кеторолак може випасти в осад.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці; по 10 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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