

Склад

діюча речовина: ketorolac;

1 мл розчину для ін'єкцій містить кеторолаку трометаміну 30 мг;

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

Лікарська форма

Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Протизапальні та протиревматичні засоби. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки. Кеторолак. Код АТХ M01A B15.

Фармакодинаміка

Кеторолаку трометамін є нестероїдним протизапальним засобом, що демонструє аналгетичну активність. Механізм дії кеторолаку, як і інших НПЗЗ, вивчений не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометаміну пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамін не має седативних або анксиолітичних властивостей.

Максимальний аналгетичний ефект кеторолаку досягається протягом 2–3 годин. Цей ефект не має статистично значущих відмінностей у рамках рекомендованого діапазону дозування. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості аналгезії.

Фармакокінетика

Кеторолаку трометамін 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 трометаміну у рекомендованих дозуваннях кліренс рацемату не змінюється. Це вказує на те, що фармакокінетика кеторолаку трометаміну у дорослих після одноразової або багаторазових внутрішньом'язових введень препарату є лінійною. При більш високих рекомендованих дозах спостерігається пропорційне підвищення концентрацій вільного та зв'язаного рацемату.

Розподіл

Середній очевидний об'єм ($V\beta$) кеторолаку трометаміну після повного розподілу становив приблизно 13 літрів. Цей параметр був визначений за даними одноразової дози. Було показано, що рацемат кеторолаку трометаміну має високу здатність зв'язування з білками плазми крові (99 %). Проте, концентрація у плазмі понад 10 мкг/мл займає приблизно 5 % ділянок зв'язування альбуміну. Таким чином, незв'язана фракція для кожного енантіомера буде постійною у терапевтичному діапазоні. Однак зниження сироваткового альбуміну призведе до збільшення концентрації вільного препарату.

Кеторолак проникає у грудне молоко.

Метаболізм

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

Екскреція

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

Період напіввиведення S-енантіомера кеторолаку трометаміну становить приблизно 2,5 години ($CV \pm 0,4$), а R-енантіомера – 5 годин ($CV \pm 1,7$). В інших дослідженнях повідомляли, що період напіввиведення рацемату становить 5–6 годин.

Накопичення

Кеторолаку трометамін, який вводили внутрішньовенно болюсно кожні 6 годин протягом 5 днів здоровим добровольцям ($n = 13$), не продемонстрував суттєвої різниці між C_{max} у 1-й та 5-й день. Мінімальні рівні у середньому становили 0,29 мкг/мл ($CV \pm 0,13$) у 1-й день та 0,55 мкг/мл ($CV \pm 0,23$) у 6-й день. Рівноважний стан був досягнутий після четвертої дози. Кумуляція кеторолаку трометаміну 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

За даними, отриманими після одноразового введення, період напіввиведення рацемату кеторолаку трометаміну збільшувався з 5 до 7 годин у пацієнтів літнього віку (65–78 років) порівняно з молодими здоровими добровольцями (24–35 років). Суттєвої різниці між C_{max} двох груп не було (літні пацієнти: 2,52 мкг/мл $\pm 0,77$; молоді пацієнти: 2,99 мкг/мл $\pm 1,03$).

Діти

Фармакокінетичні дані щодо внутрішньом'язового введення кеторолаку трометаміну дітям відсутні.

Ниркова недостатність

За даними, отриманими після одноразового введення препарату, середній період напіввиведення кеторолаку трометаміну у пацієнтів з порушеннями функції нирок становить 6-19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку трометаміну у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції нирок майже немає ($r = 0,5$). У пацієнтів із захворюванням нирок значення AUC_{∞} кожного з енантіомерів підвищується майже на 100 % порівняно зі здоровими добровольцями. Об'єм розподілу подвоюється для S-енантіомера та збільшується на 1/5 для R-енантіомера. Збільшення об'єму розподілу кеторолаку трометаміну вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Відношення AUC_{∞} енантіомерів кеторолаку у здорових добровольців та пацієнтів залишилося схожим, що вказує на неселективну екскрецію енантіомерів у пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями.

Печінкова недостатність

Значення періоду напіввиведення, AUC_{∞} та C_{max} у 7 пацієнтів із захворюванням печінки суттєво не відрізнялися від показників здорових добровольців.

Показання

Кеторолаку трометамін показаний для короткотривалого (≤ 5 днів) лікування помірного та сильного болю, що потребує знеболення на опіоїдному рівні, зазвичай у післяопераційному періоді.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату;
- пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі;
- бронхіальна астма, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- не застосовують як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;
- не застосовують впродовж післяопераційного періоду на тлі аортокоронарного шунтування;
- тяжка ниркова недостатність або ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- не застосовують при переймах та пологах (через гальмівний вплив на синтез простагландинів кеторолаку трометамін може негативно впливати на кровообіг плода та інгібувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик виникнення маткової кровотечі);
- підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі (через спроможність до інгібування функції тромбоцитів);
- одночасне лікування іншими НПЗЗ, ацетилсаліциловою кислотою (через кумулятивний ризик виникнення серйозних побічних реакцій, пов'язаних з НПЗЗ);
- одночасне застосування з пробенецидом;
- одночасне застосування з пентоксифіліном;
- нейроаксіальне (епідуральне або інтратекальне) введення препарату (через вміст алкоголю).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин

Кеторолаку трометамін незначно зменшував зв'язування варфарину з білками плазми крові *in vitro* та не змінював зв'язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, що вказувало на потенційне дворазове збільшення рівнів незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну і толбутаміду не змінюють зв'язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові.

Вплив варфарину та НПЗЗ в цілому на шлунково-кишкову кровотечу є синергічним, отже ризик виникнення серйозної шлунково-кишкової кровотечі вище у пацієнтів, які одночасно застосовують обидва препарати, ніж у тих, які застосовують один.

Ацетилсаліцилова кислота

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

Діуретики

Клінічні дослідження, а також постмаркетинговий досвід застосування кеторолаку трометаміну показав, що у деяких пацієнтів він здатен зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду та тіазидів. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗЗ синтезу простагландинів у нирках. Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за пацієнтом слід уважно спостерігати для виявлення ознак ниркової недостатності, а також щоб упевнитися в ефективності діуретичних препаратів.

Пробенецид

Супутне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду призводило до зниження кліренсу та об'єму розподілу кеторолаку трометаміну і значного підвищення його плазмових рівнів (загальний AUC збільшився приблизно у 3 рази з 5,4 до 17,8 мкг/год/мл) та періоду напіввиведення (приблизно у 2 рази з 6,6 до 15,1 години). Отже, одночасне застосування кеторолаку трометаміну та пробенециду протипоказане.

Літії

НПЗЗ спричиняли підвищення рівнів літію у плазмі крові та зниження ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію підвищувалася на 15 %, а нирковий кліренс знижувався приблизно на 20 %. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗЗ синтезу простагландинів у нирках. При одночасному застосуванні НПЗЗ і препаратів літію за пацієнтами слід уважно спостерігати для виявлення ознак токсичності літію.

Метотрексат

Повідомлялося, що НПЗЗ конкурентно інгібують накопичення метотрексату у зрізах нирок кролів. Це вказує на те, що НПЗЗ можуть підсилювати токсичність метотрексату. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні НПЗЗ та метотрексату.

Інгібітори АПФ/антагоністи інгібіторів ангіотензину II

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та/або антагоністів інгібіторів ангіотензину II може підвищувати ризик розвитку порушень функції нирок, зокрема у пацієнтів зі зменшеним об'ємом міжклітинної рідини.

НПЗЗ можуть зменшувати гіпотензивну дію інгібіторів АПФ та/або антагоністів інгібіторів ангіотензину II. Про таку взаємодію слід пам'ятати при призначенні НПЗЗ разом з інгібіторами АПФ та/або антагоністами інгібіторів ангіотензину II.

Протисудомні засоби

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

Психотропні засоби

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

Пентоксифілін

Одночасне застосування кеторолаку трометаміну та пентоксифіліну підвищує ризик появи кровотечі.

Недеполяризуючі міорелаксанти

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки можливої взаємодії кеторолаку трометаміну та недеполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометаміну та міорелаксантів не проводили.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C)

Існує підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі при одночасному застосуванні C133C та НПЗЗ. Слід дотримуватися обережності при їх одночасному застосуванні.

Особливості застосування

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

Вплив на фертильність

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

Вплив на травний тракт

Кеторолаку трометамін протипоказаний пацієнтам з активною пептичною виразкою та/або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі.

Кеторолаку трометамін здатен спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту, включаючи кровотечу, утворення виразок та перфорацію шлунку, тонкої та товстої кишки, що можуть мати летальні наслідки. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамін, у будь-який час, з симптомами-передвісниками або без них.

Тільки у одного з п'яти пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, виникли серйозні симптоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є симптоматичними. Незначні проблеми з верхнім відділом шлунково-кишкового тракту, такі як диспепсія, поширені і можуть також виникати у будь-який час при лікуванні НПЗЗ.

Частота та тяжкість шлунково-кишкових ускладнень збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування кеторолаку трометаміном. Не рекомендується використовувати кеторолаку трометамін більше 5 днів.

Однак навіть короткочасна терапія не без ризику. Крім наявності раніше перенесеної виразкової хвороби, провокуючими факторами, які збільшують ризик шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів, що отримують НПЗЗ, включають одночасне застосування пероральних кортикостероїдів або антикоагулянтів, більш тривалу терапію НПЗЗ, куріння, вживання алкоголю, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому. Більшість спонтанних повідомлень про смертельні випадки шлунково-кишкового тракту мали відношення до літніх або ослаблених пацієнтів, тому слід з обережністю призначати лікування цій групі населення.

З метою мінімізації потенційного ризику виникнення несприятливих явищ з боку шлунково-кишкового тракту, необхідно використовувати найнижчу ефективну дозу кеторолаку трометаміну протягом найкоротшого періоду лікування. Необхідно здійснювати моніторинг на предмет ознак і симптомів несприятливих явищ з боку шлунково-кишкового тракту та кровотеч під час лікування НПЗЗ, і при необхідності, розпочати відповідне лікування. Подібні дії повинні включати припинення застосування кеторолаку трометаміну до моменту повного зникнення симптоматики виниклих серйозних небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Для пацієнтів з високим ризиком виникнення подібних небажаних явищ слід розглянути альтернативні методи лікування, які не включають застосування НПЗЗ.

НПЗЗ слід призначати з обережністю пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона) в анамнезі через ризик їх посилення.

Вплив на кровоносну систему

У пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, були зареєстровані випадки анемії. Це може бути зумовлено прихованою або значною втратою крові, затримкою рідини або ефектом на еритропоез, який ще повністю не описано. Якщо у пацієнта при застосуванні кеторолаку трометаміну наявні будь-які ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту. У деяких пацієнтів, НПЗЗ інгібують агрегацію тромбоцитів та, як було показано, підвищують час кровотечі. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, менш тривалий та оборотний. Пацієнтів з порушенням згортання крові, або ті, що отримують антикоагулянти необхідно ретельно контролювати.

Оскільки простагландини відіграють важливу роль у гемостазі, а НПЗЗ також впливають на агрегацію тромбоцитів, застосування кеторолаку трометаміну у пацієнтів з порушенням згортання крові повинно проводитися з особливою обережністю і під наглядом лікаря. Пацієнти, які отримують терапевтичні дози антикоагулянтів (наприклад, гепарину або похідних дикумаролу), мають підвищений ризик виникнення кровотечі; таким чином, застосовувати таку супутню терапію необхідно вкрай обережно. Одночасне застосування кеторолаку трометаміну та профілактичних низьких доз гепарину (від 2500 до 5000 одиниць кожні 12 годин), варфарину та декстранів, не вивчалось, але такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Оскільки дані подібних досліджень відсутні, необхідно оцінити співвідношення користь/ризиків та застосовувати таку супутню терапію пацієнтам з особливою обережністю. За станом пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що негативно впливають на гемостаз, при застосуванні кеторолаку трометаміну слід пильно спостерігати.

Постмаркетинговий досвід періопераційного внутрішньом'язового застосування кеторолаку трометаміну свідчить про виникнення післяопераційних гематом та інших ознак кровотечі у рані. Тому слід уникати періопераційного та післяопераційного застосування кеторолаку трометаміну; слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення кровотеч.

Вплив на нирки

Тривале застосування НПЗЗ призводило до медулярного некрозу нирок та інших порушень нирок.

Нефротоксичність спостерігалася також у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтриманні ниркової перфузії відіграють ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричиняти залежне від дози зменшення продукування простагландинів та, як наслідок, – зменшення ниркового кровотоку, що може спричиняти виражену декомпенсацію функції нирок. До групи підвищеного ризику розвитку цих реакцій належать пацієнти, які мають порушення функції нирок, зневоднення, гіповолемію, серцеву недостатність, порушення печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, а також пацієнти літнього віку. Припинення застосування препарату зазвичай супроводжується поверненням до стану, що спостерігався до початку лікування.

Кеторолаку трометамін та його метаболіти виводяться головним чином нирками, що у пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну призводить до зниження кліренсу препарату. Таким чином, застосовувати кеторолаку трометамін пацієнтам з порушеннями функції нирок слід з обережністю і під ретельним наглядом лікаря (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Були зафіксовані

повідомлення про виникнення гострої ниркової недостатності, інтерстиціального нефриту та нефротичного синдрому.

Порушення функції нирок

Кеторолаку трометамін протипоказаний пацієнтам з вираженою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Оскільки кеторолаку трометамін є потужним інгібітором синтезу простагландинів, його слід використовувати з обережністю пацієнтам з наявними порушеннями функції нирок або захворюваннями нирок в анамнезі. Оскільки пацієнти з нирковою недостатністю мають підвищений ризик розвитку гострої ниркової декомпенсації або недостатності, необхідно оцінити користь та ризики застосування кеторолаку трометаміну таким пацієнтам.

Анафілактичні реакції

Як і у разі з іншими НПЗЗ, анафілактичні реакції можуть виникати у пацієнтів без застосування кеторолаку трометаміну. Препарат не слід призначати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Такий комплекс симптомів зазвичай зустрічається у пацієнтів з астмою та діагнованим ринітом з або без носових поліпів, або у яких спостерігається тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм на фоні застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). У разі виникнення анафілактичних реакцій необхідно звернутися за медичною допомогою.

Вплив на серцево-судинну систему

Кардіоваскулярні та тромботичні події

Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗЗ тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. Виходячи з наявних даних, неясно, чи ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень є подібним для всіх НПЗЗ. Відносне підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗЗ, відбувається як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнень, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з відомим серцево-судинним захворюванням або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень через підвищену частоту цих факторів та захворювань на початковому рівні. У деяких обсерваційних дослідженнях було встановлено, що

цей підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень з'являвся вже на перших тижнях лікування. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігали при застосуванні препарату у вищих дозах.

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід використовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Лікарі та пацієнти мають уважно спостерігати за розвитком таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів з боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтів про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно вжити у разі їх виникнення.

Прямі докази того, що одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти зменшує підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ, відсутні. Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та НПЗЗ, у тому числі кеторолаку трометамін, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Стан після хірургічної операції з аортокоронарного шунтування

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗЗ для контролювання болю у перші 10–14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗЗ при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда

У процесі обсерваційних досліджень, проведених Датським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗЗ у період після інфаркту міокарда, перебували під підвищеним ризиком повторного інфаркту, летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, та летального наслідку з будь-якої причини, починаючи з першого тижня лікування. У тій самій групі серед пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, частота летального наслідку у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗЗ. Хоча абсолютна кількість летальних наслідків зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних наслідків у

пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, зберігається.

Слід уникати застосування кеторолаку трометаміну пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо кеторолаку трометамін застосовують пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, слід здійснювати моніторинг стану пацієнта на предмет появи ознак ішемії серця.

Артеріальна гіпертензія

Застосування НПЗЗ, у тому числі кеторолаку трометаміну, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або погіршення вже існуючої артеріальної гіпертензії, і у кожному випадку можливе підвищення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. У пацієнтів, які приймають діуретики групи тіазидів або петльові діуретичні засоби, може спостерігатися порушення відповіді на ці лікарські засоби при застосуванні НПЗЗ. НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією. Необхідно проводити контроль артеріального тиску на початку лікування НПЗЗ та протягом усього курсу терапії.

Серцева недостатність та набряки

Результати спільного мета-аналізу «Trialists' Collaboration» та результати рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗЗ продемонстрували приблизно двократне підвищення випадків госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗЗ, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

У дослідженні Датського національного реєстру у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗЗ підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування кеторолаку трометаміну може послаблювати серцево-судинні ефекти декількох лікарських засобів, що застосовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати застосування кеторолаку трометаміну пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик порушення серцевої недостатності. Якщо кеторолаку

трометамін застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів на предмет наявності ознак порушення серцевої недостатності.

Серйозні шкірні реакції

Кеторолаку трометамін може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, який може бути летальним. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів.

Пацієнтів необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та про необхідність припинення застосування кеторолаку трометаміну при першій появі висипання на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Вагітність

Кеторолаку трометамін, як і інші НПЗЗ, може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки, тому слід уникати застосування препарату вагітним жінкам на більш пізніх строках вагітності.

Порушення функції печінки

Кеторолаку трометамін слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки або захворюваннями печінки в анамнезі. Підвищення показників печінкових ферментів спостерігалось у 15 % пацієнтів, які застосовували НПЗЗ, у тому числі кеторолаку трометамін. Ці лабораторні відхилення можуть прогресувати або можуть залишатися незмінними, або можуть бути минушими при продовженні терапії. Значні підвищення АЛТ та АСТ (більше ніж у 3 рази за норму) у сироватці крові спостерігалися у контрольованих клінічних дослідженнях менше ніж у 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках – летальні.

Пацієнти з симптомами та ознаками порушення печінки або з відхиленнями в печінкових пробах повинні бути обстежені на предмет наявності ознак більш тяжкої печінкової недостатності. Кеторолаку трометамін слід відмінити у випадку появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).

Загальна доза для пацієнтів віком від 65 років не повинна перевищувати 60 мг.

Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти

Пацієнти з бронхіальною астмою можуть мати аспіринову астму. Використання ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з аспіриновою астмою, асоційованою з тяжким бронхоспазмом, може призвести до летального наслідку. Оскільки перехресна реактивність, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ була зареєстрована у таких чутливих до ацетилсаліцилової кислоти пацієнтів, кеторолаку трометамін не слід призначати пацієнтам з цією формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхіальною астмою.

Моніторинг результатів лабораторних аналізів

Оскільки серйозні шлунково-кишкові кровотечі, гепатотоксичність та ушкодження нирок можуть виникнути без попереджувальних симптомів та ознак, слід розглянути можливість моніторингу пацієнтів, які застосовують препарат протягом тривалого періоду з періодичним виконанням загального та біохімічного аналізів крові.

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

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

На період лікування необхідно утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій у зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій з боку нервової системи.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Дані, отримані для тварин

Репродуктивні дослідження проводилися під час органогенезу з використанням щоденної пероральної дози кеторолаку трометаміну 3,6 мг/кг (у 0,37 рази вища за AUC для людини) у кролів та 10 мг/кг (у 1,0 рази вища за AUC для людини) у щурів. Ці дослідження не виявили доказів тератогенності для плода. Згідно з дослідженнями проведеними на тваринах не завжди можливо достатньо оцінити потенціал виникнення несприятливих наслідків розвитку у людини.

Дані, отримані для людини

Адекватні та контрольовані дослідження застосування кеторолаку трометаміну вагітним жінкам відсутні. Застосування кеторолаку трометаміну у період вагітності рекомендується у випадку, коли користь для матері перевищує потенційні ризики для плода.

Через відомі ефекти НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (передчасне закриття артеріальної протоки) слід уникати застосування препарату у період вагітності (особливо у III триместрі).

Перейми та пологи

Застосування кеторолаку трометаміну протипоказане під час переймів та пологів, оскільки через інгібуючий ефект синтезу простагландинів він може мати негативний вплив на кровообіг плода та пригнічувати скорочення матки, збільшуючи тим самим ризик кровотечі.

Фертильність

Застосування кеторолаку трометаміну, як і будь-якого іншого лікарського засобу, який пригнічує синтез циклооксигенази/простагландину, може погіршити фертильність та не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Слід розглянути можливість відміни кеторолаку трометаміну жінкам, які мають труднощі з зачаттям або які проходять обстеження на предмет безпліддя.

Годування груддю

Обмежені дані одного опублікованого дослідження за участю 10 матерів, які годували груддю впродовж 2–6 днів після пологів, свідчать про низький вміст кеторолаку у грудному молоці. Рівні були невизначені (менше 5 мг/мл) у 4 пацієнток. Після однократного ведення 10 мг кеторолаку спостерігалася максимальна його концентрація у молоці – 7,3 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми складало 0,037.

Після денного дозування кеторолаку (10 мл кожні 6 годин) максимальна концентрація у молоці складала 7,9 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми – 0,025. За умов щоденного застосування 400–1000 мл материнського молока та маси тіла матері 60 кг, розрахована максимальна добова доза для немовлят, що складає 0,00263 мг/кг – 0,4 % від дози, скоригованої з урахуванням маси тіла матері.

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

Спосіб застосування та дози

Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, а максимальне знеболювання настає через 1–2 години. У цілому середня тривалість анальгезії становить 4–6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку не повинно тривати більше 2 днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважну більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Препарат не можна вводити епідурально або інтраспінально.

Дорослі

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

Пацієнти літнього віку

Оскільки застосування кеторолаку трометаміну літнім пацієнтам, особливо тим, які чутливі до виникнення побічних реакцій, пов'язаних з дозуванням, відбувається повільніше, рекомендується призначати найнижче дозування та

проводити моніторинг пацієнтів на предмет виникнення побічних реакцій.

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Діти

Препарат не призначений для застосування у педіатричній популяції. Безпека та ефективність кеторолаку трометаміну у дітей віком до 17 років не встановлена.

Передозування

Симптоми

Симптоми гострого передозування НПЗЗ, як правило, обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці живота і зазвичай є оборотними при застосуванні підтримуючої терапії. Були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі. У рідкісних випадках були зареєстровані артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Анафілактоїдні реакції виникають після застосування терапевтичних доз НПЗЗ та при передозуванні.

Лікування

При передозуванні НПЗЗ пацієнтам необхідно проводити симптоматичне та підтримуюче лікування. Спеціальні антидоти відсутні. У разі наявності симптомів передозування після застосування препарату або після великого передозування (при прийомі пероральної дози, яка у 5–10 разів більша за звичайну) протягом 4 годин необхідно викликати у пацієнта блювання, застосувати активоване вугілля (60–100 г для дорослих) та/або осмотичний проносний засіб. Застосування форсованого діурезу, алкалізування сечі, гемодіалізу або переливання крові неефективні через високе зв'язування препарату з білками плазми крові. Одноразові передозування кеторолаком у різний час призводили до болю у животі, нудоти, блювання, гіпервентиляції, пептичних виразок та/або ерозивного гастриту, порушення функції нирок, що минали після відміни препарату.

Побічні реакції

Швидкість настання побічних реакцій збільшується при застосуванні більш високих доз кеторолаку трометаміну. Необхідно уважно пильнувати за

серйозними ускладненнями, що можуть спостерігатися при застосуванні кеторолаку трометаміну, а саме виразка шлунково-кишкового тракту, кровотеча та перфорація, післяопераційна кровотеча, гостра ниркова недостатність, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, печінкова недостатність. При неправильному застосуванні кеторолаку трометаміну, вищенаведені ускладнення можуть мати серйозні наслідки.

Наступні побічні реакції були зареєстровані у 1-10 % пацієнтів, які застосовували кеторолаку трометамін або інші НПЗЗ у клінічних дослідженнях:

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишковий біль, метеоризм, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, стоматит, запор, діарея, відчуття переповнення шлунка, печія, блювання, диспепсія, пептична виразка (шлунку/дванадцятипалої кишки), нудота.

Інші: порушення функції нирок, сонливість, головний біль, біль у місці введення, висипання, анемія, набряки, артеріальна гіпертензія, свербіж, дзвін у вухах, запаморочення, підвищення печінкових ферментів, подовження часу кровотечі, пурпура, пітливість.

Поодинокі побічні реакції, які були зафіксовані у клінічних дослідженнях у < 1 % пацієнтів, що застосовували кеторолаку трометамін або інші НПЗЗ:

Інфекції та інвазії: лихоманка, інфекції, сепсис.

З боку серцево-судинної системи: застійна серцева недостатність, пальпітація, блідість, тахікардія, синкопе.

З боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, світлочутливість, кропив'янка.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, відрижка, езофагіт, посилена спрага, гастрит, глосит, криваве блювання, гепатит, підвищення апетиту, жовтяниця, мелена, ректальна кровотеча.

З боку системи крові та лімфатичної системи: екхімози, еозинофілія, носова кровотеча, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку метаболізму та обміну речовин: зміни маси тіла.

З боку нервової системи: незвичні сновидіння, порушення мислення, тривожність, нездужання, сплутаність свідомості, депресія, ейфорія, екстрапірамідні симптоми, галюцинації, гіперкінезія, нездатність сконцентруватися, безсоння, нервозність, парестезія, сонливість, ступор, тремор, вертиго, нездужання.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, кашель, задуха, набряк легень, риніт.

Специфічні реакції: порушення смакових відчуттів, порушення зору, помутніння зору, втрата слуху, неврит зорового нерва.

З боку нирок і сечовидільної системи: цистит, дизурія, гематурія, підвищена частота сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, олігурія/поліурія, протеїнурія, ниркова недостатність, затримка сечі.

Інші рідко виникаємі побічні реакції, про які стало відомо у постмаркетинговий період:

Загальні порушення: ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості, такі як анафілаксія, що може мати летальний наслідок, анафілактоїдні реакції, набряк гортані, набряк язика, міалгія.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, брадикардія, біль у грудній клітці, гіперемія, гіпотензія, інфаркт міокарда, васкуліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку шлунково-кишкового тракту: гострий панкреатит, печінкова недостатність, виразковий стоматит, загострення виразкового коліту та хвороби Крона.

З боку системи крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лімфаденопатія, панцитопенія, післяопераційна кровотеча (рідко потребує переливання крові).

Порушення метаболізму та обміну речовин: гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

З боку центральної нервової системи: асептичний менінгіт, судоми, кома, психоз.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм, пригнічення дихання, пневмонія.

Специфічні реакції: кон'юктивіт.

З боку нирок і сечовидільної системи: біль у боці (з/без гематурії та/або азотемії), гемолітичний уремичний синдром.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 1 мл в ампулах зі світлозахисного скла, по 10 ампул (5×2) у касетах у пачці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків» (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, не включаючи випуск серії).

Товариство з обмеженою відповідальністю Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ» (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, включаючи випуск серії).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, Харківська область, м. Харків, вул. Северина Потоцького, будинок 36 (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків»).

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33 (Товариство з обмеженою відповідальністю Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ»).

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).