

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КЕТОРОЛ (KETOROL)

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкове покриття Opadry 03K51148 Green*.

**Якісний склад плівкового покриття:* гіпромелоза, титану діоксид (E 171), триацетин, триацетат, заліза оксид жовтий (E 172), діамантовий блакитний FCF (E 133).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою зеленого кольору, з монограмою «S» з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A B15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кеторолаку трометамін – ненаркотичний аналгетик. Це нестероїдний протизапальний засіб, що проявляє протизапальну та слабку жарознижувальну активність.

Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається аналгетиком периферичної дії. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. Після застосування кеторолаку трометаміну у контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось явищ, які б свідчили про пригнічення дихання. Кеторолаку трометамін не спричиняє зупинки дихання.

Фармакокінетика.

Кеторолаку трометамін швидко та повністю абсорбується після перорального застосування з піковою концентрацією 0,87 мкг/мл у плазмі крові через 50 хв після прийому разової дози 10 мг. У здорових добровольців термінальний період напіввиведення з плазми крові становить у середньому 5,4 години. У літнього віку осіб (середній вік 72 роки) він становить 6,2 години. Більше 99 % кеторолаку у плазмі крові зв'язується з білками крові. У людини після застосування разової або багаторазових доз фармакокінетика кеторолаку є лінійною. Стаціонарні рівні у плазмі крові досягаються через 1 день при застосуванні 4 рази на добу. При тривалому дозуванні змін не спостерігалось. Після введення разової внутрішньовенної дози об'єм розподілу становить 0,25 л/кг, період напіввиведення – 5 годин, а кліренс – 0,55 мл/хв/кг. Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів (кон'югатів та р-гідроксиметаболітів) є сеча (91,4 %), а решта виводиться з калом. Дієта, багата жирами, зменшує швидкість абсорбції, але не об'єм, у той час як антациди не впливають на абсорбцію кеторолаку.

Клінічні характеристики.

Показання. Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого 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, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- бронхіальна астма в анамнезі;

- не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;
- тяжка серцева недостатність;
- повний або частковий синдром носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму;
- не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500-5000 одиниць кожні 12 годин);
- печінкова або помірна та тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л);
- підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі;
- одночасне лікування іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;
- гіповолемія, дегідратація;
- пацієнтам з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- період вагітності, переймів, пологів і годування груддю;
- дитячий вік до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кеторолак легко зв'язується з білками плазми крові (середнє значення 99,2 %), а ступінь зв'язування залежить від концентрації. Одночасне застосування з їжею зменшує швидкість всмоктування, але не впливає на ступінь засвоєння кеторолаку.

Не можна застосовувати одночасно з кеторолаком.

У зв'язку з можливістю виникнення побічних ефектів кеторолак не можна призначати з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, або пацієнтам, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, варфарин, літій, пробенецид, циклоспорин. НПЗЗ не слід призначати протягом 8-12 діб після застосування міфепрестону, оскільки НПЗЗ можуть послаблювати ефект міфепрестону.

Лікарські засоби у комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.

У здорових осіб із нормоволемією кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %, отже, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам із серцевою декомпенсацією. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість гломерулярної фільтрації та підвищувати рівні серцевих глікозидів у плазмі крові у разі одночасного застосування із серцевими глікозидами.

Кеторолак та інші нестероїдні протизапальні препарати можуть послаблювати ефект гіпотензивних засобів.

У разі одночасного застосування кеторолаку з інгібіторами АПФ існує підвищений ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів зі зменшеним об'ємом крові в організмі. Існує можливий ризик прояву нефротоксичності, якщо НПЗЗ призначати разом із такролімусом. Одночасне призначення разом із діуретиками може призводити до послаблення діуретичного ефекту та підвищення ризику нефротоксичності НПЗЗ.

Як і з усіма НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати кортикостероїдні препарати через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотечі. Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо НПЗЗ призначати у комбінації з антиагрегантними засобами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Рекомендується обережність, якщо одночасно призначати метотрексат, оскільки повідомлялося, що деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують кліренс метотрексату і тому, можливо, підвищують його токсичність. Пацієнти, які приймають НПЗЗ і хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом. Одночасне застосування НПЗЗ із зидовудином призводить до підвищення ризику гематологічної токсичності. Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих, які страждають на гемофілію та які лікуються одночасно зидовудином та ібупрофеном.

Малоймовірно, що наступні лікарські засоби взаємодіють з кеторолаком.

Кеторолак не впливав на зв'язування дигоксину з білком плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують на те, що за терапевтичних концентрацій саліцилату (300 мкг/мл) та вище зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно від 99,2 % до 97,5 %. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, парацетамолу, фенітоїну та толбутаміду не впливали на зв'язування кеторолаку з білком плазми крові. Оскільки кеторолак є високоактивним препаратом та наявна його концентрація у плазмі крові низька, не очікується, що він буде

істотно заміщувати інші препарати, що зв'язуються з білками плазми крові. У дослідженнях на тваринах та у людей не було свідчень того, що кеторолак трометамін індукує або інгібує ферменти печінки, здатні метаболізувати його або інші препарати. Отже, не очікується, що кеторолак буде змінювати фармакокінетику інших препаратів шляхом механізму індукції або інгібування ферментів.

Протиепілептичні засоби.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення нападів епілепсії під час одночасного застосування кеторолаку та протиепілептичних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

Психотропні засоби.

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

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

Особливості застосування.

Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів.

Вплив на фертильність.

Застосування кеторолаку, як і будь-якого препарату, що інгібує синтез циклооксигенази/простагландину, може послаблювати фертильність та не рекомендується для застосування жінкам, які планують завагітніти. Для жінок, які не можуть завагітніти або проходять обстеження з приводу фертильності, слід розглянути питання про відміну кеторолаку.

Шлунково-кишкова кровотеча, утворення виразок та перфорація.

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

Порушення дихальної функції.

Необхідна обережність у разі застосування препарату пацієнтам із бронхіальною астмою (або з бронхіальною астмою в анамнезі), оскільки повідомлялося, що НПЗЗ у таких пацієнтів прискорює виникнення бронхоспазму.

Вплив на нирки.

Повідомлялося, що інгібітори біосинтезу простагландинів (включаючи НПЗЗ) чинять нефротоксичну дію. обережністю призначати препарат пацієнтам із порушеннями функції нирок, серця, печінки, оскільки застосування НПЗЗ може призводити до погіршення функції нирок. Пацієнтам із незначними порушеннями функції нирок призначати менші дози кеторолаку (що не перевищують 60 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно), а також слід ретельно контролювати стан нирок у таких пацієнтів. Як і для інших препаратів, що інгібують синтез простагландинів, повідомлялося про випадки підвищення у сироватці крові сечовини, креатиніну та калію під час прийому кеторолаку трометаміну, що можуть траплятися після прийому однієї дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи, нирок та печінки.

З обережністю призначати препарат пацієнтам зі станами, що призводять до зменшення об'єму крові та /або ниркового потоку крові, коли простагландини нирок відіграють підтримуючу роль у забезпеченні ниркової перфузії. У цих пацієнтів необхідно контролювати функцію нирок. Зменшення об'єму слід коригувати та ретельно контролювати вміст у сироватці крові сечовини та креатиніну, а також об'єм сечі, що виводиться, поки у пацієнта не наступить нормоволемія. У пацієнтів, які перебувають на нирковому

діалізі, кліренс кеторолаку був зменшений приблизно вдвічі порівняно з нормальною швидкістю, а час кінцевого напіввиведення збільшувався приблизно втричі. Пацієнти з порушенням функції печінки внаслідок цирозу не мали будь-яких клінічно важливих змін у кліренсі кеторолаку або остаточного періоду напіввиведення. Можуть спостерігатися граничні підвищення значень за даними одного або більшої кількості функціональних тестів печінки. Ці відхилення від норми можуть бути тимчасовими, можуть залишатися без змін або можуть прогресувати при продовженні лікування. Якщо клінічні ознаки та симптоми вказують на розвиток захворювання печінки або якщо спостерігаються системні прояви, кеторолак слід відмінити.

Затримка рідини та набряки.

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

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

Наразі немає достатньої інформації, щоб оцінити такий ризик для кеторолаку трометаміну. Пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями мають перебувати під наглядом лікаря.

Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини.

У пацієнтів із системним червоним вовчаком та різними змішаними захворюваннями сполучної тканини підвищується ризик розвитку асептичного менінгіту.

Дерматологічні.

Кеторолак слід відмінити у разі перших ознак висипань на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

Гематологічні ефекти.

Пацієнтам із порушеннями згортання крові не слід призначати кеторолак. Пацієнти, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть мати підвищений ризик кровотечі, якщо одночасно застосовують кеторолак. Стан пацієнтів, які отримують інші препарати, що можуть впливати на швидкість зупинки кровотечі, слід ретельно спостерігати при призначенні їм кеторолаку. У контрольованих клінічних дослідженнях частота випадків значної післяопераційної кровотечі становила менше 1 %. Кеторолак інгібує агрегацію тромбоцитів та подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальним часом кровотечі тривалість кровотечі збільшувалась, але не виходила за нормальний діапазон значень у 2-11 хвилин. На відміну від тривалого впливу внаслідок застосування ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до нормальної протягом 24-48 годин після відміни кеторолаку. Кеторолак не слід призначати пацієнтам, які перенесли операцію з високим ризиком кровотечі або неповною її зупинкою. Слід бути обережним, якщо обов'язкова зупинка кровотечі є критичною. Кеторолак не є засобом для анестезії та не має седативних або анксиолітичних властивостей, отже, він не рекомендується як засіб премедикації перед операцією для підтримки анестезії.

Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як розпочинати застосування кеторолаку.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування кеторолаку у період вагітності у людини не встановлена. З огляду на відомий вплив НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (ризик передчасного закриття артеріальної протоки), кеторолак протипоказаний у період вагітності, переймів та пологів. Початок пологів може бути затриманий, а тривалість подовжена з підвищеною тенденцією виникнення кровотечі як у матері, так і у дитини.

Кеторолак проникає у грудне молоко у низьких рівнях, тому препарат протипоказаний у період годування груддю.

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

Деякі пацієнти у разі застосування кеторолаку можуть відчувати сонливість, запаморочення, вертиго, безсоння, підвищену втомлюваність, порушення зору або депресію. Якщо пацієнти відчувають вищевказані або інші аналогічні побічні ефекти, їм не слід керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки бажано приймати під час або після їди. Препарат рекомендується лише для короткочасного

застосування (до 7 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Перед початком лікування необхідно досягти нормоволемії. Дорослим кеторолак призначати по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Опіоїдні анальгетики (наприклад, морфін, петидин) можна застосовувати паралельно, кеторолак не впливає на зв'язування опіоїдних препаратів та не посилює депресію дихання або седативну дію, що чинять опіоїди. Для пацієнтів, які отримують парентерально кеторолак та яким призначено кеторолак перорально у формі таблеток, сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для осіб літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок та пацієнтів із масою тіла менше 60 кг), а дозування пероральної форми препарату не має перевищувати 40 мг на добу, якщо змінено застосування форми випуску препарату. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку тяжких ускладнень, зокрема з боку травного тракту. Під час лікування із застосуванням НПЗЗ слід регулярно спостерігати за станом пацієнта, зазвичай рекомендується більший інтервал між застосуванням препарату, наприклад, 6-8 годин.

Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Передозування.

Симптоми: головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча; рідко – діарея, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, запаморочення, дзвін у вухах, втрата свідомості, іноді судомні випадки тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність та ураження печінки. Після умисного передозування спостерігався метаболічний ацидоз.

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Необхідно забезпечити достатній діурез. Слід ретельно контролювати функцію нирок та печінки. За станом пацієнтів слід спостерігати принаймні протягом 4 годин після прийому потенційно токсичної кількості. Часті або тривалі судоми слід лікувати шляхом внутрішньовенного введення діазепаму. Інші заходи можуть бути призначені залежно від клінічного стану пацієнта. Терапія симптоматична. Діаліз не виводить кеторолак із кровообігу.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна (особливо у пацієнтів літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, криваве блювання, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороба Крона.

З боку центральної нервової системи: тривожність, порушення зору, неврит зорового нерва, сонливість, запаморочення, головний біль, підвищена пітливість, сухість у роті, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судоми, посилена спрага, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, вертиго, порушення смакових відчуттів та зору, міалгія, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, втрата слуху, дзвін у вухах, асептичний менінгіт із відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення.

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

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

З боку серцево-судинної системи: припливи, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність.

Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт).

З боку системи дихання: задишка, бронхіальна астма, набряк легень.

З боку системи крові: пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, гематома, подовження тривалості кровотечі.

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

Гіперчутливість: повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність респіраторного тракту, включаючи бронхіальну астму, погіршення перебігу бронхіальної астми, бронхоспазм, набряк гортані або задишку, а також порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк та у поодиноких випадках – ексfolіативний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему).

Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспастична реактивність (наприклад, бронхіальна астма та поліпи у носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок.

Інші: післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у алюміній-алюмінієвому (Alu-Alu) блістері. По 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд Індія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № 42, 45, 46, с. Бачупалі, Кутбулапур Мандал, округ Ранга Редді, Андра Прадеш, Індія.