

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## КЕТОРОЛ (KETOROL)

### **Склад:**

*діюча речовина:* ketorolac;

1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг;

*допоміжні речовини:* етанол безводний, натрію хлорид, динатрію едетат, октоксинол 9, натрію гідроксид, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора від безбарвного до світло-жовтого кольору рідина практично вільна від видимих часток та сторонніх включень.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A B15.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Кеторолаку трометамін є нестероїдним протизапальним засобом, що демонструє анагетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) зрозумілий 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 анагетичний 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 анагезії. Анагетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

#### *Фармакокінетика.*

Кеторолаку трометамін є рацемічною сумішшю [-]S- та [+] R-енантіометричних форм, причому анагетична активність обумовлена 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 хв після введення одноразової дози 30 мг.

#### *Лінійна фармакокінетика.*

У дорослих після внутрішньом'язового введення кеторолаку трометаміну в рекомендованих діапазонах дозування кліренс рацемату не змінюється. Це вказує на те, що фармакокінетика кеторолаку трометаміну у дорослих після одноразової або багаторазових внутрішньом'язових введеннь кеторолаку трометаміну є лінійною. При більш високих рекомендованих дозах спостерігається пропорційне підвищення концентрацій вільного та зв'язаного рацемату.

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

#### *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 із сечею.

#### *Екскреція.*

Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів є нирковий. Приблизно 92 % введеної дози визначається у сечі: 40 % – у вигляді метаболітів та 60 % – у вигляді незміненого кеторолаку. Приблизно 6 % дози виводиться з калом. У дослідженні одноразової дози кеторолаку 10 мг (n = 9) було

продемонстровано, що S-енантіомер виводиться вдвічі швидше за R-енантіомер, а кліренс не залежить від способу введення. Це означає, що співвідношення плазмових концентрацій S-енантіомера/R-енантіомера після кожної дози зменшується з часом. Відмінності між S- та R-формами в організмі людини незначні або відсутні.

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 повідомлялося, що період напіввиведення рацемату становить 5-6 годин.

#### *Накопичення.*

Кеторолаку трометамін, який вводили внутрішньовенно болюсно і кожні 6 годин протягом 5 днів здоровим добровольцям ( $n = 13$ ), не продемонстрував суттєвої різниці у 1-й та 5-й день. Мінімальні рівні у середньому становили 0,29 мкг/мл ( $CV \pm 0,13$ ) 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 у 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).

*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  $AUC_8$  кожного з енантіомерів підвищується майже на 100 % порівняно зі здоровими добровольцями. Об'єм розподілу подвоюється для S-енантіомера та збільшується на 1/5 для R-енантіомера. Збільшення об'єму розподілу кеторолаку трометаміну вказує на збільшення незв'язаної фракції.

##### *Печінкова недостатність.*

Значення періоду напіввиведення,  $AUC_8$  та  $C_{max}$  у 7 пацієнтів із захворюванням печінки суттєво не відрізнялися від показників здорових добровольців.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату;

- пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавньою 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 чи 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;
- препарат протипоказаний при переймах та пологах;
- пацієнтам з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату.

### ***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.

#### *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 і ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ.

#### *Діуретики.*

У деяких пацієнтів кеторолак здатен зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду і тіазидів. Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за пацієнтом слід уважно спостерігати для виявлення ознак ниркової недостатності, а також щоб упевнитися в ефективності діуретичних препаратів.

#### *Пробенецид.*

Супутнє застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду призводило до зниження кліренсу кеторолаку і значного підвищення його плазмових рівнів і періоду напіввиведення. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду протипоказане.

#### *Літій.*

При одночасному застосуванні НПЗЗ і препаратів літію за пацієнтами слід уважно спостерігати для виявлення ознак токсичності літію. Повідомлялося про підвищення плазмових концентрацій літію при одночасному застосуванні з кеторолаком.

#### *Антикоагулянти.*

Кеторолаку трометамін слід обережно призначати разом з антикоагулянтами, оскільки супутній прийом може посилювати антикоагуляційний ефект.

#### *Серцеві глікозиди.*

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

#### *Метотрексат.*

Одночасно призначати слід з обережністю.

#### *Інгібітори АПФ.*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ підвищує ризик розвитку порушень функції нирок, зокрема у пацієнтів зі зменшеним об'ємом міжклітинної рідини.

НПЗЗ можуть зменшувати гіпотензивну дію інгібіторів АПФ. Про таку взаємодію слід пам'ятати при призначенні НПЗЗ разом з інгібіторами АПФ.

#### *Протисудомні засоби.*

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

*Психотропні засоби.*

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

*Пентоксифілін.*

Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пентоксифіліну підвищує ризик появи кровотечі.

*Недеполяризуючі міорелаксанти.*

Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометаміну і міорелаксантів не проводилося.

Повідомлялося про випадки можливої взаємодії кеторолаку та недеполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное.

*Циклоспорин.* Як і при застосуванні всіх НПЗ, з обережністю слід одночасно призначати циклоспорин через підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

*Міфепристон.* Після застосування міфепристону протягом 8-12 днів не слід застосовувати НПЗЗ, оскільки вони можуть послаблювати ефекти міфепристону.

*Кортикостероїди.*

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати кортикостероїди через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

*Хіноліни.*

Пацієнти, які приймають хіноліни, мають підвищений ризик виникнення судом.

*β-блокатори.*

Кеторолак та інші НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію β-блокаторів.

*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 із зидовудином та ібупрофеном.

*Вплив на результати лабораторних аналізів.*

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

### ***Особливості застосування.***

Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарі мають знати, що у деяких пацієнтів знеболення настає тільки через 30 хв після внутрішньом'язового введення.

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 здатен спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамін, у будь-який час, після симптомів-передвісників або без них і можуть мати летальні наслідки. Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним. 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 нестероїдними протизапальними засобами, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому. Більшість спонтанних звітів про явища з боку травного 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 призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

*Вплив на кровоносну систему.*

При супутньому застосуванні кеторолаку трометаміну у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, підвищується ризик виникнення кровотечі. Детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин) не проводили, тому при такому режимі теж треба зважати на ризик появи кровотечі. Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолаку трометамін. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометаміну слід пильно спостерігати. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальною функцією кровотечі її час збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, який становить 2-11 хв. На відміну від пролонгованої дії після прийому ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24-48 годин після відміни кеторолаку. Пацієнтам, яким робили операцію з високим ризиком кровотечі або неповним гемостазом, кеторолаку трометамін застосовувати не можна. Кеторолаку трометамін не є анестетиком і не має седативних або анксиолітичних властивостей.

*Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок* (див. «Протипоказання») Пацієнти з менш вираженим порушенням ниркової функції повинні отримувати нижчі дози кеторолаку (не більше 60 мг на добу, внутрішньом'язово). За станом нирок таких пацієнтів необхідно пильно спостерігати. Перед початком лікування пацієнти мають бути добре гідратовані. У пацієнтів, яким робили гемодіаліз, кліренс кеторолаку був знижений приблизно наполовину від нормальної швидкості, а термінальний період напіввиведення збільшувався майже втричі.

*Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку.*

За станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або із незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати.

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

*Респіраторна система.*

Слід контролювати стан пацієнта у зв'язку з імовірністю розвитку бронхоспазму.

*Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.*

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

Слід з обережністю застосовувати нестероїдні протизапальні засоби пацієнтам з хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання. Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких нестероїдних протизапальних засобів, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може асоціюватися із незначним підвищенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не можна виключити такий ризик і для кеторолаку. Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може виявляти токсичний вплив на нирки, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або з хворобами нирок в анамнезі. До групи ризику належать пацієнти з порушеною функцією нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, з порушенням функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку. Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як починати застосування кеторолаку. Застосування препарату пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак або захворювання сполучної тканини, може асоціюватися із підвищеним ризиком розвитку асептичного менінгіту. Були повідомлення про серйозні реакції шкіри, 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 лікування препаратом при першій появі висипу, пошкодженні слизових оболонок чи при інших проявах гіперчутливості. При лікуванні пацієнтів із серцевою, нирковою або печінковою недостатністю, які приймають діуретики, або після хірургічного втручання у пацієнтів з гіповолемією, необхідно проводити ретельний контроль діурезу та функцій нирок. Загальна доза для пацієнтів віком старше 65 років не повинна перевищувати 60 мг. При застосуванні кеторолаку повідомлялося про випадки затримки рідини, набряку, затримки NaCl, олігурії, підвищення рівнів азоту сечовини сироватки крові та креатиніну, тому кеторолак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із декомпенсацією серцевої діяльності, артеріальною гіпертензією та подібними станами.

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.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Через відомі ефекти нестероїдних протизапальних препаратів на серцево-судинну систему плода не слід застосовувати кеторолак у період вагітності (особливо у III триместрі). Застосування кеторолаку трометаміну протипоказане у період вагітності, під час переймів та пологів.

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

### ***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.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хв, 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 60 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.*

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

*Пацієнти із порушенням функції нирок.*

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

**Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років.

### **Передозування.**

*Симптоми:* загальмований стан, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, кишково-шлункова кровотеча, артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Повідомлялося про розвиток анафілактоїдних реакцій. Після умисного передозування спостерігався метаболічний ацидоз.

*Лікування.* Терапія симптоматична та підтримуюча. Специфічний антидот відсутній. За 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, алкірування 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.**

*З боку травної системи:* нудота, блювання, диспепсія, абдомінальний біль, зміни смаку, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, кровотеча, перфорація виразки, діарея, сухість у роті, сильна спрага, метеоризм, запор, холестатична жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, гострий панкреатит, стоматит, відчуття переповнення шлунка, гастрит, езофагіт, відрижка, гематемезис, мелена, загострення коліту та хвороби Крона, печінкова недостатність.

*З боку центральної нервової системи:* сонливість, порушення концентрації уваги, ейфорія, головний біль, запаморочення, тривожність, астеничний синдром, парестезія, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, вертиго, гіперкінезія; асептичний менінгіт (гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміни настрою, неспокій), галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани, патологічне мислення.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, припливи, пурпура, блідість, прискорене серцебиття, біль у грудях. Були повідомлення про розвиток набряків, гіпертензії та серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Зростання ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту.

*З боку органів кровотворення:* апластична анемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

*З боку респіраторного тракту:* бронхоспазм, диспное, набряк легень, набряк гортані, бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми.

*З боку сечовидільної системи:* нефротичний синдром, олігурія, дизурія, підвищення частоти сечовипускання, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну та сечовини, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, біль у попереку, гостра ниркова недостатність, гематурія, азотемія, гемолітикоуремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура).

*З боку шкіри:* шкірні висипання (включаючи макуло-папульозні висипання), пурпура, ексфолюативний дерматит (гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення і/або болючість піднебінних мигдаликів), фотосенсибілізація, синдром Лайєлла, бульозні реакції.

*З боку системи гемостазу:* кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальна кровотеча, підвищення часу кровотечі.

*З боку репродуктивної системи:* жіноче безпліддя.

*Алергічні реакції:* анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипання, кропив'янка, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задишка, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання, злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса–Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк.

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

*Загальні порушення:* пітливість, набряки, міалгія, болючість, зміни у місці введення.

*Зміна лабораторних показників:* еозинофілія, підвищення активності печінкових трансаміназ.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Несумісність.** Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** По 1 мл в ампулах із темного скла. По 10 ампул разом з інструкцією для медичного застосування у блістері. Блістери в груповій упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

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

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Дільниці № 137, 138 та 146, С. В. Кооператив Індустріал Істейт, Боларам, Джінарам Мандал, округ Медак, Андра Прадеш, Індія.