

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 сульфат 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 анальгезуючу дію. Завдяки особливостям лікарської форми тривалість анальгезуючої 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 анальгетичний 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 нормовоємністю 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.

Опіїїдні аналгетики. Посилюється ефект опіїїдних 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 (C133C). Підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч, коли антитромбоцитарні лікарські засоби та C133C 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 триметаміну 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 триметаміну 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 триметамін 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.

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 порушеннями 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 триметамін 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 спостерігалось 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 відмінити 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 незмінними 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 ангідемою, 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 ексfolіативний 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 сульфід безводний (E 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 спостерігалось 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.

Абсолютний ризик вад розвитку серцево-судинної системи збільшився з менш ніж 1 % приблизно до 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 (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном.

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 на 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 анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, а максимальне знеболювання настає через 1–2 години. В цілому середня тривалість анальгезії 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 переважно 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 важкого 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 трансамініаз.

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 уремичний 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, ексфолюативний 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, ексfolіативний 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, астеничний 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 заморозувати.

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.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦА® (KETOLONG-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: ketorolac;

1 мл раствора содержит кеторолака трометамин 30 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, динатрия эдетат, натрия сульфит безводный (Е 221), спирт бензиловый, повидон, пропиленгликоль, трометамин, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная слегка желтоватого или зеленовато-желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакологические свойства.**Фармакодинамика.**

Кеторолак – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), производное пирролизинкарбоновой кислоты, оказывает выраженное анальгезирующее действие. Благодаря особенностям лекарственной формы продолжительность анальгезирующего действия лекарственного средства составляет 10–12 часов. Способен купировать или уменьшать боль малой и средней интенсивности.

Как и другие НПВС, обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием. Способен тормозить агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика.

При внутримышечном введении на месте введения лекарственного средства создается депо, из которого кеторолак постепенно поступает в системный кровоток.

Время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$ = 3 мг/л) в плазме крови ($T_{\max}$) составляет 40–50 мин. Связывание с белками плазмы – более 99 %. До 10 % введенной дозы лекарственного средства метаболизируется в печени, остальное количество – в почках. Выводится из организма в основном с мочой (до 90 %), 60 % введенной дозы – в неизменном виде. До 10 % введенной дозы выводится с фекалиями. Период полувыведения лекарственного средства ($T^{1/2}$) составляет 4–6 часов у пациентов с нарушениями функции почек, у лиц преклонного возраста скорость выведения лекарственного средства снижается, а $T^{1/2}$ увеличивается. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Клинические характеристики.**Показания.**

Купирование умеренной и сильной послеоперационной боли на протяжении недлительного времени.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к кеторолаку или к любому другому компоненту лекарственного средства и к другим НПВС.

Активная пептическая язва, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, или язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Наличие или подозрение на желудочно-кишечное кровотечение или черепно-мозговое кровоизлияние. Состояние с высоким риском кровотечения или неполного гемостаза, геморрагический диатез.

Умеренные или тяжелые нарушения функции почек (креатинин сыворотки крови выше 160 мкмоль/л).

Риск почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости.

Нарушение свертываемости крови.

Одновременное применение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота), антикоагулянтов, включая варфарин и низкую дозу гепарина (2500–5000 ЕД каждые 12 часов).

Тяжелая сердечная, печеночная недостаточность.

Противопоказан пациентам, у которых другие ингибиторы синтеза простагландина вызывают аллергические реакции, такие как астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница.

Бронхиальная астма, бронхоспазм, полипы полости носа, ангионевротический отек в анамнезе.

Лекарственное средство противопоказано во время беременности, схваток или в период кормления грудью.

Дети до 16 лет.

Одновременное лечение другими НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ, ацетилсалициловой кислотой, варфарином, пентоксифиллином, пробенецидом или солями лития.

Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или к другим ингибиторам синтеза простагландинов (у таких больных наблюдаются тяжелые анафилактические реакции).

Не применять как анальгетическое средство перед и во время оперативного вмешательства.

Противопоказано эпидуральное или интратекальное введение, поскольку лекарственное средство содержит спирт бензиловый.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2 %), не зависит от концентрации. Кеторолак трометамин не изменяет фармакокинетику других средств через индукцию или ингибирование ферментов.

Варфарин, дигоксин, салицилаты и гепарин. Кеторолак трометамин значительно уменьшал связывание варфарина с белками плазмы крови *in vitro* и не менял связывания дигоксина с белками плазмы крови. Исследования *in vitro* указывают, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг/мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2 % до 97,5 %, что указывало на потенциальное двукратное увеличение уровня несвязанного кеторолака в плазме крови. Терапевтические концентрации *дигоксина*,

варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, парацетомолу, ацетаминофена, фенитоина и толбутамида не меняют связывания кеторолака трометаминa с белками плазмы крови.

Ацетилсалициловая кислота. При применении с ацетилсалициловой кислотой связывание кеторолака с белками плазмы крови уменьшается, хотя клиренс свободного кеторолака не меняется. Клиническое значение этого вида взаимодействия неизвестно, хотя, как и при применении других НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, не рекомендуется одновременно назначать кеторолак трометамин и ацетилсалициловую кислоту из-за потенциального повышения частоты возникновения побочных явлений.

Пробенецид. Одновременное применение кеторолака трометаминa и пробенецида противопоказано из-за увеличения концентрации кеторолака в плазме крови и его $T^{1/2}$ из организма.

Неполяризирующие миорелаксанты. Официальных исследований сопутствующего применения кеторолака трометаминa и миорелаксантов не проводилось.

Зидовудин. Одновременное применение НПВС с зидовудином приводит к повышению риска гематологической токсичности. Существует повышенный риск гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией и которые лечатся одновременно зидовудином и ибупрофеном.

При одновременном применении с *антикоагулянтами* возможно усиление кровотечения. Одновременное применение с *антикоагулянтами (такими как варфарин)* противопоказано.

Хотя исследования не указывают на значительное взаимодействие между кеторолаком и варфарином или гепарином, одновременное применение кеторолака и лекарственных средств влияющих на гемостаз, включая терапевтические дозы антикоагулянтной терапии (варфарин), профилактические низкие дозы гепарина (2500–5000 единиц каждые 12 часов) и декстрана, может быть связано с повышенным риском кровотечения.

Тромбоксан. Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию тромбоксана и продолжает кровотечение. В отличие от длительных эффектов от ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается к норме в течение 24–48 часов после прекращения применения кеторолака.

При одновременном применении с другими *НПВС* возможно развитие аддитивных побочных эффектов.

Диуретики. Снижается диуретический эффект, в результате чего повышается нефротоксическое действие кеторолака. Кеторолак для инъекций уменьшал диуретический ответ на фуросемид у здоровых добровольцев с нормоволемией примерно на 20 %, поэтому особое внимание следует уделять пациентам с декомпенсацией сердца.

β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. Происходит снижение антигипертензивного действия β-адреноблокаторов под влиянием кеторолака, в результате чего возможно развитие нарушений функции почек. Поэтому данную комбинацию следует употреблять с осторожностью, особенно пожилым людям. Следует назначать минимальную эффективную дозу (60 мг) и учитывать контроль функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически после этого.

Антибиотики циклоспоринового ряда. Повышается нефротоксичность циклоспорина. *Глюкокортикостероиды.* В связи с повышением риска развития кровотечения в желудочно-кишечном тракте одновременное применение кеторолака с глюкокортикостероидами необходимо проводить осторожно.

Хинолоны. Повышается риск развития судорог.

Мифепристон. Кеторолак снижает эффективность мифепристона, в связи с чем применение кеторолака разрешено только через 8–12 дней после начала применения мифепристона.

Оксипентифилин. Не рекомендуется в связи с повышенным риском развития кровоизлияний.

Соли лития. Задерживается выведение лития из организма. У пациентов, получающих литий, возможно увеличение почечного клиренса лития, что приводит к увеличению концентрации лития в плазме крови с некоторыми ингибирующими лекарственными средствами для лечения синтеза простагландинов.

Опиоидные анальгетики. Усиливается эффект опиоидных анальгетиков, что позволяет уменьшать дозу последних при обезболивании.

Сердечные гликозиды. НПВС могут ухудшать сердечную недостаточность, уменьшать скорость клубочковой фильтрации и повышать плазменные уровни сердечных гликозидов.

Метотрексат. Одновременно назначать с осторожностью, поскольку некоторые лекарственные средства, ингибирующие синтез простагландинов, могут уменьшать клиренс метотрексата и, таким образом, повышают его токсичность.

Антитромбоцитарные лекарственные средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Повышенный риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений, когда антитромбоцитарные лекарственные средства и СИОЗС взаимодействуют с НПВС.

Такролимус. Существует возможный риск нефротоксичности, когда НПВС вводят одновременно с такролимусом.

Противосудорожные средства. Зафиксировано единичные случаи возникновения судорог при одновременном применении кеторолака триметамина и противосудорожных средств (фенитоина, карбамазепина).

Психотропные средства. При одновременном применении кеторолака и психотропных средств (флуоксетина, тиотексена, алпразолама) сообщали о возникновении галлюцинаций.

Пентоксифиллин. Повышает риск появления кровотечения.

Лекарственные средства, содержащие чеснок, лук, ginkgo biloba, могут усиливать эффект кеторолака и повышать риск развития геморрагических осложнений.

Особенности применения.

Рекомендуется применять в условиях стационара.

Вероятность возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего промежутка времени, необходимого для контроля симптомов.

Комбинированное применение кеторолака триметамина внутримышечно и перорально у взрослых пациентов не должно превышать 5 дней.

Следует иметь в виду, что у некоторых пациентов обезболивание наступает только через 30 минут после внутримышечного введения.

Кеторолак трометамин не имеет седативных или анксиолитических свойств.

При лечении пациентов с сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, которые принимают диуретики, или после хирургического вмешательства с гиповолемией необходимо проводить тщательный контроль диуреза и функции почек.

Влияние на желудочно-кишечный тракт.

Кеторолак трометамин способен вызывать тяжелые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта на любом этапе терапии лекарственным средством после симптомов-предвестников или без них. Такие побочные реакции могут иметь летальные последствия. Риск появления серьезных с клинической точки зрения желудочно-кишечных кровотечений является дозозависимым. Но побочные явления могут возникать даже при непродолжительной терапии. Кроме наличия в анамнезе язвенной болезни, провоцирующими факторами являются одновременное применение пероральных кортикостероидов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, курение, употребление алкогольных напитков, пожилой возраст и плохое состояние здоровья в целом.

Эти пациенты должны начинать лечение с наименьшей доступной дозы. Состояние таких пациентов, а также пациентов, нуждающихся в одновременном применении ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе, или других лекарственных средств, которые могут увеличить риск желудочно-кишечных кровотечений, следует контролировать и рассмотреть возможность применения комбинированной терапии защитными средствами (например, мизопростол или ингибиторы протонной помпы). При появлении каких-либо необычных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, при кровотечениях или язвах, особенно у пожилых людей, при терапии кеторолаком применение лекарственного средства следует прекратить.

Большинство спонтанных отчетов о явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта касались пожилых или ослабленных пациентов, поэтому при лечении такой категории больных следует уделять им особое внимание и при возникновении подозрения кеторолак следует отменить. Пациентам из группы риска следует назначить альтернативный вид терапии, в которую не входят НПВС.

Следует с осторожностью применять НПВС пациентам с болезнью Крона и язвенным колитом в анамнезе из-за возможности ухудшения течения заболевания.

Влияние на гемостаз.

Кеторолак подавляет агрегацию тромбоцитов и удлиняет время кровотечения. При одновременном приеме кеторолака трометамин у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, может повышаться риск возникновения кровотечения. Детальных исследований одновременного применения кеторолака и профилактических низких доз гепарина (2500–5000 ЕД каждые 12 часов), варфарина и декстранов не проводили, поэтому такой режим тоже может повышать риск появления кровотечения. Пациенты, принимающие антикоагулянты или требующие введения низких доз гепарина, не должны применять кеторолак трометамин. За состоянием пациентов,

принимающих другие средства, которые негативно влияют на гемостаз, при введении кеторолака трометамин следует пристально наблюдать. В контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимого послеоперационного кровотечения составляла менее 1 %. У больных с нормальной функцией кровотечения кровотечение увеличивалось, но не за пределами нормы от 2 до 11 минут. В отличие от пролонгированного действия после приема ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается в норму в течение 24–48 часов после отмены кеторолака.

Послеоперационное раневое кровотечение было зарегистрировано в связи с немедленным периоперационным применением кеторолака. Поэтому кеторолак не следует применять пациентам, которым делали операцию с высоким риском кровотечения или неполным гемостазом.

Следует с осторожностью применять кеторолак трометамин при выраженных показателях гемостаза, но не ограничиваясь косметическими или ежедневными операциями, резекцией предстательной железы или тонзиллэктомией.

Гематома, носовое кровотечение и другие признаки раневого кровотечения были зафиксированные при применении кеторолака. Врачи должны осознавать фармакологическое сходство кеторолака с другими НПВС, которые ингибируют ЦОГ и риск кровотечения, особенно у пожилых людей.

Применение пациентам с нарушениями функции почек.

Как и другие НПВС, кеторолак подавляет синтез простагландинов и может выявлять токсическое воздействие на почки, поэтому его следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции почек или с болезнями почек в анамнезе. Обычно, после прекращения терапии НПВС, почки возвращаются в свое предыдущее функциональное состояние.

К группе риска относятся пациенты после кровопотери, с нарушениями функции почек, гиповолемией, сердечной недостаточностью, с нарушениями функции печени, пациенты, применяющие диуретики, и пациенты пожилого возраста.

Не следует принимать кеторолак для инъекций пациентам с умеренными или серьезными нарушениями функции почек (креатинин в сыворотке крови – более 160 мкмоль/л), поскольку кеторолак и его метаболиты выделяются прежде всего почками.

Пациенты с менее выраженными нарушениями функции почек должны получать более низкие дозы кеторолака (не более 60 мг в сутки, внутримышечно). Необходимо внимательно следить за состоянием почек и уровнем мочевины/креатинина в моче таких пациентов. Перед началом лечения пациенты должны быть хорошо гидратированы. У пациентов, пребывающие на гемодиализе, клиренс кеторолака был снижен примерно наполовину от нормальной скорости, а терминальный $T^{1/2}$ увеличивался почти в 3 раза.

Как и в случае с другими лекарственными средствами, тормозящими синтез простагландинов, при применении кеторолака увеличивается уровень мочевины, креатинина и калия в сыворотке крови и может наблюдаться после одной дозы.

Влияние на сердечно-сосудистую систему и сосуды головного мозга.

За состоянием больных артериальной гипертензией и/или с незначительной и умеренной сердечной недостаточностью в анамнезе необходимо тщательно наблюдать через имеющуюся информацию о задержке жидкости и отек при терапии НПВС.

Чтобы минимизировать потенциальный риск развития побочных кардиоваскулярных осложнений у пациентов, которые применяют НПВС, следует применять минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного промежутка времени. Пациентам с неконтролируемой гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или сосудов головного мозга кеторолак трометамин назначают только после тщательной оценки всех преимуществ и недостатков такого лечения. Также следует взвешивать целесообразность назначения кеторолака перед началом длительного лечения пациентов группы риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, а также курящих).

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и в течение длительного времени, может ассоциироваться с незначительным повышением риска артериальных тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт. Нельзя исключить такой риск и для кеторолака.

Применение пациентам с нарушениями функции печени.

Кеторолак трометамин следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функций печени или с заболеваниями печени в анамнезе. Значительное повышение (более чем в 3 раза от нормы) АЛТ и АСТ в сыворотке крови наблюдалось в контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1 % пациентов.

Кроме того, сообщали о единичных случаях тяжелых печеночных реакций, включая желтуху и летальный фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность, в некоторых случаях – летальные. Кеторолак следует отменять в случае появления клинических симптомов заболевания печени или системных проявлений (например, эозинофилия, сыпь).

Пациенты с нарушениями функции печени вследствие цирроза не имеют клинически важной разницы в клиренсе кеторолака или времени его полувыведения.

Можно наблюдать пограничные повышения одного или нескольких анализов функции печени. Эти нарушения могут быть временными, могут оставаться неизменным или могут прогрессировать при продолжении терапии.

Респираторная система.

Следует контролировать состояние пациента в связи с высокой вероятностью развития бронхоспазма.

Заболевания соединительной ткани.

Применение лекарственного средства пациентам с системной красной волчанкой или заболеваниями соединительной ткани может ассоциироваться с повышенным риском развития асептического менингита.

Анафилактические (анафилactoидные) реакции.

Анафилактические (анафилactoидные) реакции (включая, но не ограничиваясь, анафилаксией, бронхоспазмом, покраснением, сыпью,

артериальной гипотензией, отеком гортани и ангионевротическим отёком) могут наблюдаться у пациентов с или без гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте, другим НПВС или к кеторолаку. Они также могут возникнуть у лиц с ангиодемой, бронхоспастической реактивностью (например, с астмой) и полипами носа в анамнезе. Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальный исход. Поэтому кеторолак не следует применять таким пациентам.

Со стороны кожи.

Были сообщения о серьезных реакциях со стороны кожи в связи с применением НПВС, некоторые из них были летальными, включая такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Самый высокий риск этих реакций возникает в начале курса лечения, причем первые проявления появляются в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Пациентам следует прекратить применение лекарственного средства при появлении первой сыпи, повреждении слизистых оболочек или при других проявлениях гиперчувствительности.

Злоупотребление или зависимость.

Кеторолак лишен привыкания потенциала. После внезапного прекращения кеторолака не наблюдали никаких абстинентных симптомов.

Важная информация о вспомогательных веществах.

Это лекарственное средство в своем составе имеет натрия сульфит безводный (E 221), что редко может вызывать реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Это лекарственное средство содержит спирт бензиловый, что может вызвать токсические и аллергические реакции у младенцев и детей до 3 лет. Применение лекарственного средства противопоказано детям до 16 лет.

Это лекарственное средство в своем составе имеет пропиленгликоль, который может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Применение кеторолака трометаминa противопоказано в период беременности, во время схваток и родов из-за известных эффектов НПВС на сердечно-сосудистую систему плода (риск не закрытия артериального протока).

Безопасность применения кеторолака во время беременности не была установлена. Во время исследований токсических доз кеторолака у крыс и кроликов тератогенность не подтверждена. У крыс наблюдалось удлинение периода беременности и/или задержка родов.

При применении НПВС отмечалась низкая частота врожденных аномалий у мужчин без каких-либо закономерностей.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или развитие эмбриона/плода. Имеющиеся данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша и различных пороках развития плода (серечно-сосудистой системы и гастрошизис) после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности.

Абсолютный риск пороков развития сердечно-сосудистой системы увеличился с менее чем 1 % примерно до 1,5 %. Считается, что риск увеличивается с дозой и продолжительностью терапии.

У III триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять на плод следующим образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности с олигогидрамнионом.

На женщину и плод в конце беременности ингибиторы синтеза простагландинов могут влиять следующим образом:

- возможность продления времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникнуть даже после очень низких доз, может наблюдаться усиленное кровотечение как у матери, так и у ребенка;
- торможение сокращений матки, что может привести к задержке или увеличению продолжительности родов.

Примерно на 10% кеторолака проходит через плаценту.

Период кормления грудью.

При низких концентрациях кеторолак и его метаболиты проникают в грудное молоко в небольшом количестве.

Через возможное негативное влияние ингибиторов синтеза простагландинов на младенцев кеторолак противопоказан в период кормления грудью.

Фертильность.

Применение кеторолака, как и любого лекарственного средства, которое ингибирует синтез циклооксигеназы/простагландинов, может ухудшить фертильность женщин и не рекомендуется женщинам, которые пытаются забеременеть.

Женщинам, имеющим проблемы с зачатием или которые проходят обследование по поводу бесплодия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов при применении кеторолака трометамин может возникнуть головокружение, сонливость, нарушение зрения, головная боль, вертиго, бессонница или депрессия. Если наблюдаются эти или другие подобные побочные эффекты, не следует управлять автотранспортными средствами или работать с точными механизмами.

Способ применения и дозы.

Рекомендовано применять в условиях стационара. После внутримышечного введения анальгезирующее действие наблюдается приблизительно через 30 минут, а максимальное обезболивание наступает через 1–2 часа. В целом средняя продолжительность анальгезии составляет 8–12 часов. Дозу следует корректировать в зависимости от степени тяжести болевого синдрома и реакции пациента на лечение.

Постоянное внутримышечное введение многократных суточных доз кеторолака не должно длиться более 2-х дней, поскольку при длительном применении повышается риск развития побочных реакций. Опыт длительного применения ограничен, поскольку подавляющее большинство пациентов переводили на пероральный прием лекарственного средства или после периода

внутримышечного введения пациенты больше не нуждались в обезболивающей терапии.

Вероятность возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу на протяжении кратчайшего промежутка времени, необходимого для контроля симптомов. Лекарственное средство нельзя вводить эпидурально или интраспинально.

Взрослые.

Рекомендованная начальная доза кеторолака трометамин, раствора для внутримышечных инъекций, составляет 10 мг с последующим введением по 10–30 мг каждые 4–6 часов при необходимости. В начальном послеоперационном периоде кеторолак трометамин при необходимости можно вводить каждые 2 часа. Следует назначать минимальную эффективную дозу. Общая суточная доза не должна превышать 90 мг для молодых пациентов, 60 мг – для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью и массой тела менее 50 кг. Максимальная длительность лечения не должна превышать 2 дня. У пациентов с массой тела менее 50 кг дозу необходимо уменьшить. Возможно сопутствующее применение опиоидных анальгетиков (морфина, петидина). Кеторолак не имеет негативного влияния на связывание опиоидных рецепторов и не усиливает угнетение дыхания или седативное действие опиоидных лекарственных средств. Для пациентов, которые парентерально получают раствор Кетолонг-Дарница® и которых переводят на пероральный прием таблеток Кетолонг-Дарница®, общая комбинированная суточная доза не должна превышать 90 мг (60 мг – для пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек и с массой тела менее 50 кг), а в тот день, когда изменяют лекарственную форму, доза перорального компонента не должна превышать 40 мг. На прием пероральной формы пациентов следует переводить как можно быстрее.

Пожилые пациенты.

Пациентам с 65 лет рекомендовано назначать наиболее низкое значение из диапазона дозирования. Общая суточная доза не должна превышать 60 мг.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Кеторолак противопоказан при нарушении функции почек умеренной и тяжелой степени. При менее выраженных нарушениях необходимо уменьшать дозирование (не более 60 мг в сутки внутримышечно).

Дети.

Лекарственное средство противопоказано детям до 16 лет, так как безопасность и эффективность у детей не установлена.

Передозировка.

Симптомы. Однократная передозировка кеторолаком в разное время приводила к боли в животе, тошноте, рвоте, гипервентиляции, пептическим язвам и/или эрозивному гастриту и нарушению функции почек, которые проходили после отмены лекарственного средства.

Возможная дезориентация, возбуждение, головокружение, нарушение слуха, потеря сознания, заторможенное состояние, сонливость, тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области, желудочно-кишечное кровотечение, артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома. Сообщали о развитии анафилактических реакций, которые могут возникать и при передозировке.

Зарегистрировано редкие случаи диареи и случайные судороги.

Лечение. Терапия симптоматическая и поддерживающая. Специфический антидот отсутствует. В течение 1 часа и не позднее 4 часов после приема лекарственного средства с симптомами передозировки или после большой передозировки (при приеме пероральной дозы, которая в 5–10 раз больше обычной) рекомендовано вызвать рвоту, принять активированный уголь (60–100 г для взрослых) и/или принять осмотическое слабительное средство.

Применение форсированного диуреза, алкилирование мочи, гемодиализа или переливание крови неэффективны из-за высокого уровня связывания лекарственного средства с белками плазмы крови.

Частые или длительные судороги следует лечить внутривенным диазепамом.

Необходимо внимательно следить за функциями почек и печени.

Другие меры могут быть указаны в клиническом состоянии пациента.

Побочные реакции.

Со стороны органов чувств: нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрительного восприятия, неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит, нарушения зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах, снижение и потеря слуха.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, тахипноэ или диспноэ, тяжесть или боль в грудной клетке, свистящее дыхание, астма, осложнение течения астмы, отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, ощущение дискомфорта в животе, чувство переполнения желудка, тошнота, диспепсия, желудочно-кишечная боль, боль в эпигастрии, диарея, реже – метеоризм, отрыжка, рвота, запор, эрозивно-язвенные изменения, в том числе кровотечения и перфорации желудочно-кишечного тракта, иногда летальные (особенно у людей пожилого возраста), рвота кровью, гастрит, язвенная болезнь, панкреатит, мелена, ректальные кровоизлияния, язвенный стоматит, эзофагит, обострение болезни Крона и колита.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени, печеночная недостаточность, желтуха, гепатит, гепатомегалия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: сильная боль в месте проекции почек, дизурия, частое мочеиспускание, олигурия, гипонатриемия, гиперкалиемия, гематурия, протеинурия, повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, азотемия, задержка мочи, острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз, нефротический синдром, гемолитический уремический синдром, боль в боку (с/без гематурии).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочное состояние, повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, ощущение сухости во рту, повышенное ощущение жажды, нервозность, спутанность сознания, парестезии, функциональные нарушения, сонливость, нарушение сна, бессонница, нарушение концентрации внимания, эйфория, возбуждение, гиперкинезия, судороги, асептический менингит (с соответствующей симптоматикой), ригидность мышц затылка, ощущение тревожности, вертиго, дезориентация.

Со стороны психики: гиперактивность (изменения настроения, беспокойство), галлюцинации, необычные сновидения, депрессия, психотические реакции, патологические мысли, расстройства мышления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: бледность, приливы, боль в груди, ощущение сердцебиения, брадикардия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия или гипотензия, пальпитация, отеки. Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВС, особенно в больших дозах и на протяжении длительного времени, может быть ассоциировано с повышенным риском развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда или инсульт).

Со стороны крови и лимфатической системы: пурпура, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, в результате чего возможно возникновение кровоизлияний под кожу, гематомы, носовые кровотечения, снижение скорости свертывания крови, удлинение времени кровотечения и повышенная послеоперационная кровоточивость ран.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические и анафилактоидные реакции, крапивница, реактивность дыхательных путей, астма, ухудшение течения астмы, бронхоспазм, отек гортани, ангионевротический отек, отек век, периорбитальный отек, отек лица, голеней, пальцев, стоп, отек языка, одышка, артериальная гипотензия, приливы, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматоз. Такие реакции могут наблюдаться у пациентов с или без известной гиперчувствительности к кеторолаку или к другим НПВС. Они также могут наблюдаться у лиц, у которых в анамнезе был ангионевротический отек, бронхоспастическая реактивность (например, астма и полипы носа). Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальные последствия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: гиперемия, зуд, крапивница, реакции фотосенсибилизации, синдром Лайелла, буллезные реакции, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, кожные высыпания, в том числе макулопапулезные и мокнущие, изменение цвета кожи лица.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, функциональные расстройства.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: бесплодие (у женщин).

Общие нарушения и реакции в месте введения: общая слабость, жажда, астенический синдром, недомогание, отеки, горячка с ознобом или без, повышенная потливость, увеличение массы тела; высыпания, зуд, боль, припухлость и гиперемия в месте введения.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Раствор кеторолака для инъекций не следует смешивать в малых емкостях (например, в одном шприце) с сульфатом морфина, гидрохлоридом петидина, прометазина или гидроксизина, поскольку при этом кеторолак может выпасть в осадок.

Упаковка.

По 1 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке; по 10 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.