

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КЕТАЛЬГІН®**

**(KETALGIN)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ketorolac;

1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 0,01 г (10 мг);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки майже білого або білого з жовтуватим відтінком кольору.

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

Код АТХ M01A B15.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кеторолаку трометамін – ненаркотичний аналгетик. Це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що проявляє протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається аналгетиком периферичної дії. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. Після застосування кеторолаку трометаміну в контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось явищ, які б свідчили про пригнічення дихання. Кеторолаку трометамін не спричиняє звуження зіниць.

*Фармакокінетика.*

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до кеторолаку або до інших компонентів препарату;
- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі;
- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- бронхіальна астма в анамнезі;
- не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час значного оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах;
- 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 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 НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;
- гіповолемія, дегідратація;
- ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Кеторолак легко зв'язується з білками плазми крові (середнє значення 99,2 %), а ступінь зв'язування залежить від концентрації.

*Не можна застосовувати одночасно з кеторолаком.*

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

*Лікарські засоби у комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.*

У здорових осіб з нормоволемією кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %. З особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам із серцевою декомпенсацією. НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість гломерулярної фільтрації та підвищувати рівень серцевих глікозидів у плазмі крові у разі одночасного введення із серцевими глікозидами. Кеторолак та інші НПЗЗ можуть ослаблювати ефект гіпотензивних засобів. У разі одночасного застосування кеторолаку з інгібіторами АПФ існує підвищений ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів зі зменшеним об'ємом крові в організмі. Існує можливий ризик прояву нефротоксичності, якщо НПЗЗ призначати разом із такролімусом. Одночасне застосування разом із діуретиками може

призводити до послаблення діуретичного ефекту та підвищення ризику нефротоксичності НПЗЗ. Як і з усіма НПЗЗ, з обережністю одночасно слід призначати кортикостероїдні препарати через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотечі. Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо НПЗЗ призначати у комбінації з антиагрегатними засобами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Рекомендується з обережністю одночасно призначати метотрексат, оскільки повідомлялося, що деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують кліренс метотрексату і тому, можливо, підвищують його токсичність.

Пацієнти, які приймають НПЗЗ і хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом.

Одночасне застосування НПЗЗ із зидовудином призводить до підвищення ризику гематологічної токсичності. Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих, які страждають на гемофілію та які лікуються одночасно зидовудином та ібупрофеном.

*Малоймовірно, що наступні лікарські засоби взаємодіють з кеторолаком.*

Кеторолак не впливав на зв'язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* вказують на те, що при терапевтичних концентраціях саліцилату (300 мкг/мл) та вище зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно від 99,2 до 97,5 %. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, парацетамолу, фенітоїну та толбутаміду не впливали на зв'язування кеторолаку з білками плазми крові. Оскільки кеторолак є високоактивним препаратом та наявна його концентрація у плазмі крові низька, не очікується, що він буде істотно заміщувати інші препарати, що зв'язуються з білками плазми крові. У дослідженнях на тваринах та у людей не було свідчень того, що кеторолаку трометамін індукує або інгібує ферменти печінки, які здатні метаболізувати його або інші препарати. Отже, не очікується, що кеторолак буде змінювати фармакокінетику інших препаратів шляхом механізму індукції або інгібування ферментів.

*Протиепілептичні засоби.*

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

*Психотропні засоби.*

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

*Вплив на результати лабораторних аналізів.*

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.

### ***Особливості застосування.***

Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів.

#### *Вплив на фертильність.*

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

#### *Шлунково-кишкова кровотеча, утворення виразок та перфорація.*

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

#### *Порушення дихальної функції.*

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

#### *Вплив на нирки.*

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

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

З обережністю призначати препарат пацієнтам зі станами, що призводять до зменшення об'єму крові та/або ниркового потоку крові, коли простагландини нирок відіграють підтримуючу роль у забезпеченні ниркової перфузії. У цих пацієнтів необхідно контролювати функцію нирок. Зменшення об'єму крові слід коригувати та ретельно контролювати вміст у сироватці крові сечовини та креатиніну, а також об'єм сечі, що виводиться, поки у пацієнта не настане нормоволемія. У пацієнтів, які перебувають на нирковому діалізі, кліренс креатиніну був зменшений приблизно вдвічі порівняно з нормою, а час кінцевого напіввиведення збільшувався приблизно втричі. Пацієнти із порушеннями функції печінки внаслідок цирозу не мали будь-яких клінічно важливих змін у кліренсі кеторолаку або залишкового періоду напіввиведення. Можуть спостерігатися граничні підвищення значень за даними одного або більшої кількості функціональних тестів печінки. Ці відхилення від норми можуть бути тимчасовими, можуть залишатися без змін або можуть прогресувати при продовженні лікування. Якщо клінічні ознаки та симптоми вказують на розвиток захворювання печінки або якщо спостерігаються системні прояви, Кетальгин<sup>®</sup> слід відмінити.

З обережністю призначати кеторолак пацієнтам із кардіоваскулярними порушеннями в анамнезі.

#### *Затримка рідини та набряки.*

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

#### *Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.*

Наразі немає достатньої інформації, щоб оцінити такий ризик для кеторолаку трометаміну. Пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою

серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями мають перебувати під наглядом лікаря.

*Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини.*

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

*Дерматологічні.*

Кетальгин<sup>®</sup> слід відмінити у разі перших ознак висипань на шкірі, ураження слизових оболонок або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

*Гематологічні ефекти.*

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

Гіповолемію слід скорегувати перед тим, як розпочинати застосування кеторолаку.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Кеторолак не викликає залежності, у випадку припинення прийому препарату не було зафіксовано синдрому відміни.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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

Кеторолак проникає у грудне молоко у низьких кількостях, тому Кетальгин® протипоказаний у період годування груддю.

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

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

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

Таблетки бажано приймати під час або після їди. Препарат рекомендується лише для короткочасного застосування (до 5 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Перед початком лікування необхідно досягти нормоволемії. Дорослим Кетальгин® призначати по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Опіюїдні аналгетики (наприклад, морфін, петидин) можна застосовувати паралельно, кеторолак не впливає на зв'язування опіюїдних препаратів та не посилює депресію дихання або седативну дію, яку спричиняють опіюїди. Було продемонстровано, що у випадках післяопераційного болю одночасне застосування кеторолаку з опіюїдними аналгетиками знижувало потребу в останніх. Для пацієнтів, які отримують парентерально кеторолак та яким призначено кеторолак перорально у формі таблеток, сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для осіб літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок та пацієнтів з масою тіла менше 50 кг), а дозування пероральної форми препарату не має перевищувати 40 мг на добу, якщо змінено застосування форми випуску препарату. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше.



### *Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку існує більш високий ризик розвитку тяжких ускладнень, зокрема з боку травного тракту. Під час лікування із застосуванням НПЗЗ слід регулярно спостерігати за станом пацієнта, зазвичай рекомендується більший інтервал між застосуванням препарату, наприклад 6–8 годин.

### *Діти.*

Не застосовувати дітям віком до 16 років.

### ***Передозування.***

*Симптоми:* головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча; рідко – діарея, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, запаморочення, дзвін у вухах, втрата свідомості, інші судоми. У випадках тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність та ураження печінки.

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

### ***Побічні реакції.***

*З боку травного тракту:* пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту в животі, криваве блювання, спазм або печіння в епігастральній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона.

*З боку центральної нервової системи:* тривожність, сонливість, запаморочення, головний біль, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судоми, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання,

підвищена втомлюваність, збудження, вертиго, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення.

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

*З боку органів слуху:* втрата слуху, дзвін у вухах.

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

*З боку репродуктивної системи:* жіноче безпліддя.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія.

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

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

*З боку дихальної системи:* задишка, астма, набряк легень.

*З боку системи крові:* пурпура, тромбоцитопенія, нейropенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозинофілія.

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

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

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

*Інші:* післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення температури тіла, підвищена пітливість, сухість у роті, посилена спрага, порушення смакових відчуттів, міалгія.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

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

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**КЕТАЛЬГИН®**

**(KETALGIN)**

### ***Состав:***

*действующее вещество:* ketorolac;

1 таблетка содержит кеторолака трометамин 0,01 г (10 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код АТХ M01A B15.

### ***Фармакологические свойства.***

#### *Фармакодинамика.*

Кеторолака трометамин – ненаркотический анальгетик. Это нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), проявляющее противовоспалительную и слабую жаропонижающую активность. Кеторолака трометамин ингибирует синтез простагландинов и считается анальгетиком периферического действия. Он не имеет известного влияния на опиатные рецепторы. После применения кеторолака трометамин в контролируемых клинических исследованиях не наблюдалось явлений, которые бы

свидетельствовали об угнетении дыхания. Кеторолака трометамин не вызывает сужение зрачков.

#### *Фармакокинетика.*

Кеторолака трометамин быстро и полностью абсорбируется после перорального применения с пиковой концентрацией 0,87 мг/кг в плазме крови через 50 минут после приема разовой дозы 10 мг. У здоровых добровольцев терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет в среднем 5,4 часа. У людей преклонного возраста (средний возраст 72 года) он составляет 6,2 часа. Более 99 % кеторолака в плазме крови связывается с белками. У человека после применения разовой или многократных доз фармакокинетика кеторолака является линейной. Стационарные уровни в плазме крови достигаются через 1 день при применении 4 раза в сутки. При длительном дозировании изменений не наблюдалось. После введения разовой внутривенной дозы объем распределения составляет 0,25 л/кг, период полувыведения – 5 часов, а клиренс – 0,55 мл/мин/кг. Основным путем выведения кеторолака и его метаболитов (конъюгатов и р-гидроксиметаболитов) является моча (91,4 %), а остальные выводятся с калом. Диета, богатая жирами, уменьшает скорость абсорбции, но не объем, в то время как антациды не влияют на абсорбцию кеторолака.

#### **Клинические характеристики.**

##### *Показания.*

Кратковременное лечение боли умеренной интенсивности, включая послеоперационную боль.

##### *Противопоказания.*

- Повышенная чувствительность к кеторолаку или к другим компонентам препарата;
- активная пептическая язва, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;

- бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций);
- бронхиальная астма в анамнезе;
- не применять как анальгезирующее средство перед и во время значительного оперативного вмешательства и после манипуляций на коронарных сосудах;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- полный или частичный синдром носовых полипов, отека Квинке или бронхоспазма;
- не применять пациентам, у которых было оперативное вмешательство с высоким риском кровоизлияния или неполной остановки кровотечения, и пациентам, которые принимают антикоагулянты, включая низкие дозы гепарина (2500–5000 единиц каждые 12 часов);
- печеночная или умеренно тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина в сыворотке крови более 160 мкмоль/л);
- подозреваемое или подтвержденное цереброваскулярное кровотечение, геморрагический диатез, включая нарушение свертывания крови и высокий риск кровотечения;
- одновременное лечение другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы, ацетилсалициловой кислотой, варфарином, пентоксифилином, пробенецидом или солями лития;
- гиповолемия, дегидратация;
- риск возникновения почечной недостаточности из-за уменьшения объема жидкости.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Кеторолак легко связывается с белками плазмы крови (среднее значение 99,2%), а степень связывания зависит от концентрации.

*Нельзя применять одновременно с кеторолаком.*

В связи с возможностью возникновения побочных эффектов кеторолак нельзя назначать с другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, или пациентам, которые получают ацетилсалициловую

кислоту, варфарин, литий, пробенецид, циклоспорин. НПВС не следует назначать в течение 8–12 суток после применения мифепристона, поскольку НПВС могут ослаблять эффект мифепристона.

*Лекарственные средства в комбинации с кеторолаком следует назначать с осторожностью.*

У здоровых лиц с нормоволемией кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида приблизительно на 20 %. С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с сердечной декомпенсацией. НПВС могут усиливать сердечную недостаточность, снижать скорость гломерулярной фильтрации и повышать уровень сердечных гликозидов в плазме крови в случае одновременного введения с сердечными гликозидами. Кеторолак и другие НПВС могут ослаблять эффект гипотензивных средств. В случае одновременного применения кеторолака с ингибиторами АПФ существует повышенный риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с уменьшенным объемом крови в организме. Существует возможный риск проявления нефротоксичности, если НПВС назначать вместе с такролимусом. Одновременное применение вместе с диуретиками может приводить к ослаблению диуретического эффекта и повышению риска нефротоксичности НПВС. Как и со всеми НПВС, с осторожностью одновременно следует назначать кортикостероидные препараты из-за повышенного риска возникновения желудочно-кишечных язв или кровотечения. Существует повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения, если НПВС назначать в комбинации с антиагрегатными средствами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Рекомендуется с осторожностью одновременно назначать метотрексат, поскольку сообщалось, что некоторые ингибиторы синтеза простагландинов уменьшают клиренс метотрексата и поэтому, возможно, повышают его токсичность.

Пациенты, принимающие НПВС и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог.

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.

*Маловероятно, что следующие лекарственные средства взаимодействуют с кеторолаком.*

Кеторолак не влиял на связывание дигоксина с белками плазмы крови. Исследования *in vitro* указывают на то, что при терапевтических концентрациях салицилата (300 мкг/мл) и выше связывание кеторолака снижалось приблизительно от 99,2 до 97,5 %. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, парацетамола, фенитоина и толбутамида не влияли на связывание кеторолака с белками плазмы крови. Поскольку кеторолак является высокоактивным препаратом и имеющаяся его концентрация в

плазме крови низкая, не ожидается, что он будет существенно замещать другие препараты, связывающиеся с белками плазмы крови. В исследованиях на животных и у людей не было данных о том, что кеторолака трометамин индуцирует или ингибирует ферменты печени, способные метаболизировать его или другие препараты. Поэтому не ожидается, что кеторолак будет изменять фармакокинетику других препаратов путем механизма индукции или ингибирования ферментов.

#### *Противоэпилептические средства.*

Сообщалось о единичных случаях возникновения приступов эпилепсии во время одновременного применения кеторолака и противоэпилептических средств (фенитоина, карбамазепина).

#### *Психотропные средства.*

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

#### *Влияние на результаты лабораторных анализов.*

Кеторолак угнетает агрегацию тромбоцитов и может удлинять время кровотечения.

#### **Особенности применения.**

Максимальная длительность лечения не должна превышать 5 дней.

#### *Влияние на фертильность.*

Применение кеторолака, как и любого препарата, ингибирующего синтез циклооксигеназы/простагландина, может ослаблять фертильность и не рекомендуется для применения женщинам, планирующим забеременеть. Для женщин, которые не могут забеременеть или проходят обследование по поводу фертильности, следует рассмотреть вопрос об отмене кеторолака.

#### *Желудочно-кишечное кровотечение, образование язв и перфорация.*

О желудочно-кишечных кровотечениях, образовании язв или перфорации, которые могут быть летальными, сообщалось в случае применения НПВС в любое время в течение лечения с или без симптомов-предвестников или в случае тяжелых нарушений со стороны пищеварительного тракта в анамнезе. Риск развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений зависит от дозирования препарата. Это, в частности, касается пациентов преклонного возраста, применяющих кеторолак в средней суточной дозе выше 60 мг. Для этих пациентов, а также для пациентов, которые одновременно применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или других препаратов, которые



могут увеличивать риск для пищеварительного тракта, следует рассмотреть возможность комбинированного лечения с защитными средствами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы). Кетальгин® следует с осторожностью применять пациентам, которые получают параллельно медикаментозное лечение, которое может увеличивать риск образования язв или кровотечения, таких как пероральные кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антитромбоцитарные средства, такие как ацетилсалициловая кислота. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или образования язв у пациентов, получающих Кетальгин®, курс лечения следует прекратить.

#### *Нарушения дыхательной функции.*

Необходима осторожность в случае применения препарата пациентам с бронхиальной астмой (в том числе в анамнезе), поскольку сообщалось, что НПВС у таких пациентов ускоряет возникновение бронхоспазма.

#### *Влияние на почки.*

Сообщалось, что ингибиторы биосинтеза простагландинов (включая НПВС) оказывают нефротоксическое действие. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с нарушениями функции почек, сердца, печени, поскольку применение НПВС может привести к ухудшению функции почек. Пациентам с незначительными нарушениями функции почек назначать меньшие дозы кеторолака (такие, что не превышают 60 мг в сутки внутримышечно или внутривенно), а также следует тщательно контролировать состояние почек у таких пациентов. Как и для других препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, сообщалось о случаях повышения содержания в сыворотке крови мочевины, креатинина и калия во время приема кеторолака трометамин, которые могут случаться после приема одной дозы.

#### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени.*

С осторожностью назначать препарат пациентам с состояниями, приводящими к уменьшению объема крови и/или почечного кровотока, когда простагландины почек играют поддерживающую роль в обеспечении почечной перфузии. У этих пациентов необходимо контролировать функцию почек. Уменьшение объема крови следует корректировать и тщательно контролировать содержание в сыворотке крови мочевины и креатинина, а также объем выводимой мочи, пока у пациента не наступит нормоволемия. У пациентов, которые находятся на почечном диализе, клиренс креатинина был уменьшен приблизительно вдвое в сравнении с нормой, а время конечного полувыведения увеличивалось приблизительно в три раза. Пациенты с нарушениями функции печени вследствие цирроза не имели каких-либо клинически важных изменений в клиренсе кеторолака или остаточного периода полувыведения. Могут наблюдаться граничные повышения значений за данными одного или большего количества

функциональных тестов печени. Эти отклонения от нормы могут быть временными, могут оставаться без изменений или могут прогрессировать при продолжении лечения. Если клинические признаки и симптомы указывают на развитие заболевания печени или если наблюдаются системные проявления, Кетальгин® следует отменить.

С осторожностью назначать кеторолак пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями в анамнезе.

#### *Задержка жидкости и отеки.*

Сообщалось о задержке жидкости и отеке во время применения кеторолака, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной декомпенсацией, артериальной гипертензией или подобными состояниями.

#### *Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты.*

На данное время нет достаточной информации, чтобы оценить такой риск для кеторолака трометамин. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями должны находиться под наблюдением врача.

#### *Системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани.*

У пациентов с системной красной волчанкой и разными смешанными заболеваниями соединительной ткани повышается риск развития асептического менингита.

#### *Дерматологические.*

Кетальгин® следует отменить в случае первых признаков высыпаний на коже, поражения слизистых оболочек или любых других признаков повышенной чувствительности.

#### *Гематологические эффекты.*

Пациентам с нарушением свертывания крови не следует назначать Кетальгин®. Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, могут иметь повышенный риск кровотечения, если одновременно применять кеторолак. Состояние пациентов, получающих другие препараты, которые могут влиять на скорость остановки кровотечения, следует тщательно контролировать при назначении им кеторолака. В контролируемых клинических исследованиях частота случаев значительного

послеоперационного кровотечения составляла менее 1 %. Кеторолак ингибирует агрегацию тромбоцитов и удлиняет время кровотечения. У пациентов с нормальным временем кровотечения длительность кровотечения увеличивалась, но не выходила за нормальный диапазон значений в 2–11 минут. В отличие от длительного влияния вследствие применения ацетилсалициловой кислоты, функция тромбоцитов возвращается в норму в течение 24–48 часов после отмены кеторолака. Кеторолак не следует назначать пациентам, которые перенесли операцию с высоким риском кровотечения или неполной ее остановкой. Следует быть осторожным, если обязательная остановка кровотечения является критической. Кетальгин® не является средством для анестезии и не имеет седативных или анксиолитических свойств, поэтому он не рекомендуется как средство премедикации перед операцией для поддержания анестезии.

Гиповолемию следует скорректировать перед тем, как начинать применение кеторолака.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Кеторолак не вызывает зависимости, в случае прекращения приема препарата не было зафиксировано синдрома отмены.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Безопасность кеторолака в период беременности у человека не установлена. Учитывая известное влияние НПВС на сердечно-сосудистую систему плода (риск преждевременного закрытия артериальной протоки), кеторолак противопоказан во время беременности, схваток и родов. Начало родов может быть задержано, а длительность продлена с повышенной тенденцией возникновения кровотечения как у матери, так и у ребенка.

Кеторолак проникает в грудное молоко в незначительных количествах, поэтому Кетальгин® противопоказан в период кормления грудью.

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

Некоторые пациенты в случае применения кеторолака могут ощущать сонливость, головокружение, вертиго, бессонницу, повышенную утомляемость, нарушение зрения или депрессию. Если пациенты ощущают

вышеуказанные или другие аналогичные эффекты, им не следует управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Таблетки желательно принимать во время или после еды. Препарат рекомендуется только для кратковременного применения (до 5 суток). С целью минимизации побочных эффектов препарат следует применять в наименьшей эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов. Перед началом лечения необходимо достигнуть нормоволемии. Взрослым Кетальгин® назначать по 10 мг каждые 4–6 часов при необходимости. Не рекомендуется применять препарат в дозах, превышающих 40 мг в сутки. Опиоидные аналгетики (например, морфин, петидин) можно применять параллельно, кеторолак не влияет на связывание опиоидных препаратов и не усиливает депрессию дыхания или седативное действие, оказываемое опиоидами. Было продемонстрировано, что в случаях послеоперационной боли одновременное применение кеторолака с опиоидными аналгетиками уменьшало потребность в последних. Для пациентов, получающих парентерально кеторолак и которым назначено кеторолак перорально в форме таблеток, суммарная комбинированная суточная доза не должна превышать 90 мг (60 мг для лиц преклонного возраста, пациентов с нарушениями функции почек и пациентов с массой тела менее 50 кг), а дозирование пероральной формы препарата не должно превышать 40 мг в сутки, если изменено применение формы выпуска препарата. Пациентов необходимо переводить на пероральное применение препарата как можно раньше.

### ***Пациенты пожилого возраста.***

У пациентов пожилого возраста существует более высокий риск развития тяжелых осложнений, в частности со стороны пищеварительного тракта. Во время лечения с применением НПВС следует регулярно наблюдать за состоянием пациента, обычно рекомендуется больший интервал между применением препарата, например 6-8 часов.

### ***Дети.***

Не применять детям до 16 лет.

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение; редко – диарея, дезориентация, возбуждение, кома,

сонливость, головокружение, звон в ушах, потеря сознания, другие судороги. В случаях тяжелого отравления возможны острая почечная недостаточность и поражения печени.

*Лечение.* Промывание желудка, применение активированного угля. Необходимо обеспечить достаточный диурез. Следует тщательно контролировать функцию почек и печени. За состоянием пациентов следует наблюдать, по крайней мере в течение 4 часов после приема потенциально токсического количества. Частые или длительные судороги следует лечить путем внутривенного введения диазепама. Другие мероприятия могут быть назначены в зависимости от клинического состояния пациента. Терапия симптоматическая. Диализ не выводит кеторолак из кровообращения.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны пищеварительного тракта:* пептическая язва, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, иногда с летальным исходом (особенно у людей преклонного возраста), тошнота, диспепсия, желудочно-кишечная боль, ощущение дискомфорта в животе, кровавая рвота, спазм или жжение в эпигастральной области, рвота с примесями крови, гастрит, эзофагит, диарея, отрыжка, запор, метеоризм, ощущение перенаполнения желудка, мелена, ректальное кровотечение, язвенный стоматит, рвота, кровоизлияния, перфорация, панкреатит, обострение колита и болезни Крона.

*Со стороны центральной нервной системы:* тревожность, сонливость, головокружение, головная боль, нервозность, парестезия, функциональные нарушения, депрессия, эйфория, судороги, неспособность сконцентрироваться, бессонница, недомогание, повышенная утомляемость, возбуждение, вертиго, необычные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, гиперкинезия, асептический менингит с соответствующей симптоматикой, психотические реакции, нарушение мышления.

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

*Со стороны органов слуха:* потеря слуха, звон в ушах.

*Со стороны мочевыделительной системы:* повышенная частота мочеиспускания, олигурия, острая почечная недостаточность, гипонатриемия, гиперкалиемия, гемолитический уремический синдром, боль в боку (с/без гематурии), повышенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови, интерстициальный нефрит, задержка мочи, нефротический синдром, почечная недостаточность.

*Со стороны репродуктивной системы:* женское бесплодие.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нарушение функции печени, гепатит, желтуха и печеночная недостаточность, гепатомегалия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* приливы, брадикардия, бледность, артериальная гипертензия, palpitation, боль в грудной клетке, возникновение отеков, сердечная недостаточность.

Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение некоторых НПВС, особенно в высоких дозах и длительное время, может быть ассоциировано с повышенным риском развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда или инсульт).

*Со стороны дыхательной системы:* одышка, астма, отек легких.

*Со стороны системы крови:* пурпура, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, эозинофилия.

*Со стороны кожи:* зуд, крапивница, фоточувствительность кожи, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко), эксфолиативный дерматит, макулопапулезные высыпания.

*Гиперчувствительность:* сообщалось о развитии реакций повышенной чувствительности, включающих неспецифические аллергические реакции и анафилаксию, реактивность респираторного тракта, включая астму, ухудшение протекания астмы, бронхоспазм, отек гортани или одышка, а также различные нарушения со стороны кожи, включающие высыпания различных типов, зуд, крапивницу, пурпуру, ангионевротический отек, в единичных случаях – эксфолиативный и буллезный дерматит (включая эпидермальный некролиз и мультиформную эритему).

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, бронхоспазмическая реактивность (например, астма и полипы в носу). Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальный исход.

*Другие:* послеоперационное кровотечение из раны, гематома, носовое кровотечение, удлинение длительности кровотечения, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение температуры тела, повышенное потоотделение, сухость во рту, усиленная жажда, нарушение вкусовых ощущений, миалгия.

***Срок годности.***

3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 или 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 61115, Харьковская обл., город Харьков, улица Северина  
Потоцкого, дом 36.