

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
26.05.2020 № 1250  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/18105/01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**КЕТОРОЛ ЕКСПРЕС**

**Склад:**

*діюча речовина:* кеторолаку трометамін;

1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид, бутилгідроксіанізол (Е 320), маніт (Е 421), кросповідон, сахаралоза, магнію стеарат, барвник (Lake Of Quinoline Yellow WS), ароматизатор (Spearmint Flavour).

**Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі плоскі таблетки блідо-жовтого кольору, зі скошеними краями і тисненням І з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Кеторолак – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), має виражену анагетичну (знеболюючу) дію, виявляє також протизапальну та слабку жарознижувальну активність. В основі знеболюючої дії препарату лежить його здатність пригнічувати синтез ферментів циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2). У зв'язку з цим в тканинах організму не утворюються простагландини, які сприяють виникненню запалення, лихоманки та болю. За силою анагетичного ефекту кеторолак можна порівняти з морфіном, що значно перевищує інші НПЗЗ.

Кеторолак не впливає на опіатні рецептори, не пригнічує дихання, не викликає медикаментозної залежності, не має седативної або анкіолітичної дії.

Початок знеболювальної дії відмічається через 1 годину після внутрішнього застосування препарату. Максимальний анагетичний ефект досягається протягом 2–3 годин і не має статистично значущих відмінностей у рамках рекомендованого діапазону дозування кеторолаку трометаміну. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку трометаміну полягає у тривалості анагезії.

**Фармакокінетика.**

Після перорального застосування кеторолак швидко та повністю абсорбується з максимальною концентрацією в плазмі крові 0,52 – 1,31 мкг/мл, що досягається протягом 35 хвилин після прийому разової дози 10 мг натщесерце. Їжа з високим вмістом жиру знижує швидкість (приблизно на 1 год), але не ступінь абсорбції препарату. Антацидні засоби не впливали на всмоктування препарату. Фармакокінетика кеторолаку носить лінійний характер. Кеторолаку трометамін проникає через плацентарний бар'єр та у дуже незначній кількості виділяється у грудне молоко.

Більше ніж 99% рацемат кеторолаку трометаміну значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Рівноважна концентрація препарату досягається через добу після застосування 10 мг кеторолаку 4 рази на добу.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье

*Скочко*  
*М. М.*

Препарат значною мірою метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Кеторолак та його метаболіти виводяться в основному нирками: в середньому 91,4% введеної дози виділяється з сечею, 6,1 з фекаліями.

Період напіввиведення у пацієнтів з нормальною функцією нирок становить приблизно 5–6 год.

У пацієнтів віком від 65 років та старше період напіввиведення може збільшуватися з 5 до 7 годин. Середній період напіввиведення кеторолаку у пацієнтів з нирковою недостатністю, залежить від ступеня тяжкості захворювання та становить від 6 до 19 годин, що вказує на необхідність корегування дози.

Порушення функції печінки не впливають на період напіввиведення препарату.

Не виводиться при гемодіалізі.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Кеторол Експрес показаний для короткочасного (не більше 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, а також гострого болю різного походження, включаючи післяопераційний біль.

#### **Противопоказання.**

- Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого компонента лікарського засобу;
- пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі;
- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- бронхіальна астма в анамнезі;
- не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах;
- тяжка серцева недостатність;
- назальний поліпоз з повною або частковою обструкцією, набряк Квінке або бронхоспазм;
- 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 у сироватці крові понад 160 мкмоль/л);
- кеторолак протипоказаний під час переймів і пологів, оскільки внаслідок його інгібуючого впливу на синтез простагландинів, він може негативно впливати на кровообіг плода і пригнічувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик маткової кровотечі;
- 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 значною мірою зв'язується з білками плазми крові (у середньому на 99,2%). Даних з досліджень у тварин або людей про те, що кеторолаку трометамін індукує або інгібує ферменти печінки, здатні метаболізувати його або інші препарати, немає.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье

*Варфарин, дигоксин, саліцилати і гепарин.*

Кеторолаку трометамін незначно зменшував зв'язування варфарину з білками плазми крові *in vitro* (99,5 % у контролі порівняно з 99,3 %) при досягненні концентрації кеторолаку у плазмі крові 5–10 мкг/мл. Кеторолаку трометамін не змінював зв'язування дигоксину з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, що вказувало на потенційне дворазове збільшення рівнів незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну і толбутаміду не змінювали зв'язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові.

Ефекти варфарину та НПЗЗ у цілому щодо кровотечі зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є синергічними, такими, що пацієнти, які застосовують ці лікарські засоби разом, мають вищий ризик серйозної кровотечі із ШКТ, ніж пацієнти, які застосовують тільки один із цих лікарських засобів.

*Ацетилсаліцилова кислота.*

При застосуванні кеторолаку трометаміну з ацетилсаліциловою кислотою його зв'язування з білками плазми крові зменшується, хоча кліренс вільного кеторолаку трометаміну не змінюється. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома; хоча, як і при застосуванні інших НПЗЗ, зазвичай не рекомендується одночасно призначати кеторолаку трометамін і ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних ефектів.

*Діуретики.*

Клінічні дослідження, а також постмаркетингове спостереження продемонстрували, що у деяких пацієнтів кеторолаку трометамін може зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду і тіазидів. Такий ефект зумовлений пригніченням синтезу простагландинів. Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за пацієнтом слід уважно спостерігати для виявлення ознак ниркової недостатності, а також щоб упевнитися в ефективності діуретиків.

*Пробенецид.*

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

*Літій.*

НПЗЗ спричиняли підвищення рівня літію у плазмі крові та зменшення ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію збільшувалася на 15 %, а нирковий кліренс знижувався приблизно на 20 %. Ці ефекти були зумовлені пригніченням НПЗЗ синтезу простагландинів у нирках. Тому при одночасному застосуванні НПЗЗ і препаратів літію за пацієнтами слід уважно спостерігати для виявлення ознак токсичності літію.

*Метотрексат.*

Повідомляли, що НПЗЗ конкурентно пригнічують накопичення метотрексату у зрізах нирок кролика. Це може свідчити про те, що вони можуть посилювати токсичність метотрексату. При одночасному застосуванні НПЗЗ і метотрексату слід дотримуватися обережності.

*Інгібітори АПФ/антагоністи рецепторів ангіотензину II.*

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

Повідомлення свідчать, що НПЗЗ можуть зменшувати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ та/або антагоністів рецепторів ангіотензину II. Про таку взаємодію слід пам'ятати при призначенні пацієнтам НПЗЗ разом з інгібіторами АПФ та/або антагоністами рецепторів ангіотензину II.

*Протисудомні засоби.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Віталь*  
*Світлана*

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

*Психотропні засоби.*

При застосуванні кеторолаку трометаміну пацієнтами, які приймали психотропні засоби (флуоксетин, тіотиксен, алпразолам), повідомляли про виникнення галюцинацій.

*Пентоксифілін.*

Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пентоксифіліну підвищує ризик виникнення кровотечі.

*Недеполяризуючі міорелаксанти.*

У постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки можливої взаємодії кеторолаку трометаміну і недеполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное. Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і міорелаксантів офіційно не досліджували.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).*

Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо застосовувати селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у комбінації з НПЗЗ. При одночасному застосуванні НПЗЗ і СІЗЗС слід дотримуватися обережності.

**Особливості застосування.**

Таблетки кеторолаку, нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ), показані для короткочасного (до 5 днів у дорослих пацієнтів). Препарат слід застосовувати для симптоматичної терапії помірно сильного гострого болю, включаючи післяопераційний біль, який вимагає аналгезії на опіоїдному рівні. Таблетки кеторолаку не показані для застосування дітям, а також не показані при хронічному больовому синдромі. Загальна тривалість комбінованого застосування кеторолаку (у вигляді в/в або в/м ін'єкцій та у вигляді таблеток) не повинна перевищувати 5 днів через можливість збільшення частоти і тяжкості побічних реакцій, пов'язаних з рекомендованими дозами.

Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу за найкоротший термін для кожного окремого пацієнта.

Не можна скорочувати інтервал між дозами від 4 до 6 годин.

Перевищення максимальної добової дози таблеток кеторолаку 40 мг у дорослих не забезпечить кращої ефективності, але збільшить ризик виникнення серйозних побічних явищ.

Вплив на шлунково-кишковий тракт – утворення виразок, кровотеча і перфорація

Кеторолаку трометамін протипоказаний пацієнтам із пептичною виразкою та/або кровотечею зі ШКТ в анамнезі. Кеторолаку трометамін може спричинити серйозні побічні явища з боку ШКТ, у тому числі кровотечу, утворення виразок і перфорацію шлунка, тонкого кишечника або товстого кишечника, які можуть бути летальними. Ці серйозні побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які отримують кеторолаку трометамін, у будь-який час, з або без симптомів-передвісників.

Тільки в одного із 5 пацієнтів, у яких спостерігалися серйозні побічні явища з боку верхніх відділів ШКТ при застосуванні НПЗЗ, відзначалися симптоми. Незначні проблеми з верхніми відділами шлунково-кишкового тракту, такі як диспепсія, є частими і можуть спостерігатися також у будь-який час при лікуванні НПЗЗ. Частота і тяжкість ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту збільшуються зі збільшенням дози і тривалості лікування кеторолаку трометаміном. Не слід застосовувати кеторолаку трометамін більше 5 днів. Однак навіть короткочасна терапія не виключає ризику. Окрім виразкової хвороби в анамнезі, до інших факторів, що підвищують ризик кровотечі зі ШКТ у пацієнтів, які отримують НПЗЗ, відносяться одночасне застосування пероральних кортикостероїдів або антикоагулянтів, більша тривалість терапії НПЗЗ, тютюнопаління, вживання алкоголю, літній вік та поганий загальний стан здоров'я. Більшість спонтанних повідомлень про летальні явища з боку ШКТ зареєстровані у пацієнтів літнього віку або у виснажених пацієнтів, тому при лікуванні цієї популяції слід приділяти особливої уваги.

З метою мінімізації потенційного ризику виникнення побічних явищ з боку ШКТ препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом якомога коротшого періоду часу.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доषьє  
Узгоджено з матеріалами реєстраційного доषьє  
*[Handwritten signatures]*

Пацієнти та лікарі повинні бути уважними щодо ознак та симптомів утворення виразок та кровотечі у ШКТ під час терапії НПЗЗ, а при наявності підозри на серйозне побічне явище з боку ШКТ негайно розпочати додаткове обстеження і лікування. Воно повинно включати припинення застосування кеторолаку трометаміну до виключення серйозного побічного явища з боку ШКТ. Для пацієнтів із високим ризиком слід розглянути альтернативну терапію, яка не включає НПЗЗ.

Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника (виразковим колітом, хворобою Крона), оскільки їх стан може погіршитися.

#### Кровотеча

Оскільки простагландини відіграють важливу роль у гемостазі, а НПЗЗ впливають також на агрегацію тромбоцитів, застосування кеторолаку трометаміну пацієнтам з порушеннями коагуляції слід проводити дуже обережно, а також ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Пацієнти, які приймають терапевтичні дози антикоагулянтів (наприклад, похідні гепарину або дикумаролу), мають підвищений ризик кровотечі, якщо одночасно отримують кеторолаку трометамін; тому лікарям слід проводити таку супутню терапію з надзвичайною обережністю. Одночасне застосування кеторолаку трометаміну та препаратів, які впливають на гемостаз, у тому числі профілактичних низьких доз гепарину (від 2500 до 5000 одиниць 1 раз у 12 годин), варфарину та декстранів ретельно не вивчали, але також може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотеч. Поки дані таких досліджень відсутні, лікарям слід ретельно зважити переваги та ризики і застосовувати таку супутню терапію для цих пацієнтів з надзвичайною обережністю. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують препарати, що впливають на гемостаз.

#### Вплив на нирки

Довготривале застосування НПЗЗ призводило до ниркового папілярного некрозу та іншого пошкодження нирок. Нефротоксичність спостерігалася також у пацієнтів, у яких ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці ниркової перфузії. У цих пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити дозозалежне зниження утворення простагландинів і, вторинно, ниркового кровотоку, що може призвести до явної декомпенсації ниркової функції. Пацієнтами з найвищим ризиком такої реакції є пацієнти з порушенням функції нирок, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, пацієнти, які приймають діуретики та інгібітори АПФ, а також пацієнти літнього віку. Після припинення терапії НПЗЗ зазвичай відбувається відновлення стану пацієнта до такого, яке було до лікування.

Кеторолаку трометамін та його метаболіти виводяться переважно нирками, що у пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну призведе до зниження кліренсу препарату.

Таким чином, кеторолаку трометамін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок, а також необхідно ретельно спостерігати за такими пацієнтами. При застосуванні кеторолаку трометаміну повідомляли про гостру ниркову недостатність, інтерстиціальний нефрит і нефротичний синдром.

#### Порушення функції нирок

Кеторолаку трометамін протипоказаний пацієнтам з концентрацією креатиніну в сироватці крові, яка свідчить про прогресування ниркової недостатності. Кеторолаку трометамін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функцій нирок або із захворюванням нирок в анамнезі, оскільки він є потужним інгібітором синтезу простагландинів. Оскільки пацієнти з нирковою недостатністю мають підвищений ризик розвитку гострої ниркової декомпенсації або недостатності, перед тим, як призначити кеторолаку трометамін цим пацієнтам, слід оцінити ризики та переваги лікування.

#### Анафілактоїдні реакції

Як і з усіма іншими НПЗЗ, анафілактоїдні реакції можуть виникати у пацієнтів без відомої попередньої експозиції або підвищеної чутливості до кеторолаку трометаміну. Кеторолаку трометамін не слід призначати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей комплекс симптомів зазвичай виникає у пацієнтів з бронхіальною астмою, у яких спостерігається риніт з поліпами носа або без них, або у яких відзначається тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після

прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ. Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати летальний наслідок. У разі виникнення анафілактоїдної реакції необхідно звернутися по невідкладну допомогу.

#### Вплив на серцево-судинну систему

##### *Серцево-судинні тромботичні події*

Клінічні дослідження декількох ЦОГ-2-селективних і неселективних НПЗЗ, що тривали до 3 років, продемонстрували підвищений ризик розвитку серйозних серцево-судинних (СС) тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт, які можуть бути летальними. На основі наявних даних неясно, чи однаковий ризик розвитку СС тромботичних подій для всіх НПЗЗ. Відносне збільшення частоти серйозних СС тромботичних подій порівняно з початковим рівнем, спричинене застосуванням НПЗЗ, є подібним у пацієнтів з відомими СС захворюваннями або факторами ризику СС захворювань і без них. Однак пацієнти з відомими СС захворюваннями або факторами ризику мали вищу абсолютну частоту додаткових серйозних СС тромботичних подій у зв'язку з їх підвищеною початковою частотою. Деякі спостережні дослідження виявили, що це підвищення ризику серйозних СС тромботичних подій починалося ще з перших тижнів лікування. Підвищення ризику СС тромботичних подій спостерігалось більше при застосуванні вищих доз препарату.

З метою мінімізації потенційного ризику виникнення побічних явищ з боку СС системи у пацієнтів, які отримують НПЗЗ, слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом якомога коротшого періоду часу. Лікарі та пацієнти повинні бути уважними щодо розвитку таких явищ протягом усього курсу лікування, навіть у разі відсутності попередніх симптомів з боку СС системи. Пацієнтів слід поінформувати щодо симптомів серйозних СС подій та дій, які необхідно виконувати при їх виникненні.

Відповідні докази того, що одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти зменшує підвищений ризик серйозних СС тромботичних подій, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ, відсутні. При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та НПЗЗ, такого як кеторолаку трометамін, збільшується ризик серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

##### *Стан після аортокоронарного шунтування (АКШ)*

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування ЦОГ-2-селективного НПЗЗ для лікування болю протягом перших 10-14 днів після операції з АКШ було відзначено збільшення випадків інфаркту міокарда та інсульту. НПЗЗ протипоказані при проведенні АКШ.

##### *Пацієнти після інфаркту міокарда*

Спостережні дослідження, проведені у Національному реєстрі Данії, продемонстрували, що пацієнти, які отримували НПЗЗ після ІМ, мали підвищений ризик повторного інфаркту, летального наслідку від ССЗ і летальності від усіх причин, починаючи з першого тижня лікування. У цій самій когорті частота смерті у перший рік після ІМ становила 20 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували НПЗЗ, порівняно з 12 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які не отримували лікування НПЗЗ. Незважаючи на те, що абсолютна частота летального наслідку дещо знизилася після першого року після ІМ, підвищений відносний ризик летального наслідку у тих, хто приймав НПЗЗ, зберігався принаймні протягом наступних 4 років спостереження.

Слід уникати застосування кеторолаку трометаміну пацієнтам з недавнім ІМ, окрім випадків, коли очікується, що переваги лікування перевищать ризик повторних СС тромботичних подій. Якщо кеторолаку трометамін застосовувати пацієнтам з недавнім ІМ, необхідно слідкувати за пацієнтами на наявність ознак серцевої ішемії.

#### Артеріальна гіпертензія

НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін, можуть призводити до виникнення або погіршення вже наявної артеріальної гіпертензії, яка може сприяти підвищенню частоти СС подій.

У пацієнтів, які отримують тiazидні або петльові діуретики, при застосуванні НПЗЗ може порушуватися відповідь на ці препарати. НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією. Слід ретельно

Узгоджено з матеріалом реєстраційного доось  
Узгоджено з матеріалом реєстраційного доось

контролювати артеріальний тиск (АТ) на початку лікування НПЗЗ і протягом усього курсу терапії.

#### Серцева недостатність і набряки

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень, проведений спілкою дослідників коксибів і традиційних НПЗЗ, продемонстрував збільшення випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності приблизно у 2 рази у пацієнтів, які отримували ЦОГ-2-селективні і неселективні НПЗЗ, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У Національному реєстрі Данії у дослідженні пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗЗ підвищувало ризик ІМ, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та летального наслідку. Крім того, у деяких пацієнтів, які отримували НПЗЗ, спостерігалися затримка рідини та набряки. Застосування кеторолаку трометаміну може зменшувати СС ефекти деяких лікарських засобів, які застосовують для лікування цих станів [наприклад, діуретиків, інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА)].

Слід уникати застосування кеторолаку трометаміну пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікується, що переваги лікування перевищать ризик погіршення серцевої недостатності. Якщо кеторолаку трометамін застосовувати пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, необхідно слідкувати за пацієнтами на наявність ознак погіршення серцевої недостатності.

#### Реакції з боку шкіри

НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін, можуть спричиняти серйозні побічні ефекти з боку шкіри, такі як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), які можуть бути летальними. Ці серйозні явища можуть виникати без передвісників. Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів і про те, що застосування препарату слід припинити при першій появі шкірного висипу, ураження слизової оболонки або будь-якого іншого прояву гіперчутливості.

#### Вагітність

На пізніх термінах вагітності, як і у випадку з іншими НПЗЗ, слід уникати застосування кеторолаку трометаміну, оскільки це може призводити до передчасного закриття артеріальної протоки.

## ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

### Загальні

Не можна очікувати, що кеторолаку трометамін може бути заміною кортикостероїдів або лікуванням кортикостероїдної недостатності. Різде припинення застосування кортикостероїдів може призвести до загострення захворювання. У пацієнтів, які тривало отримують лікування кортикостероїдами, якщо прийнято рішення про припинення застосування кортикостероїдів, слід поступово знижувати їх дозу.

Фармакологічна активність кеторолаку трометаміну щодо зменшення запалення може знижувати корисність цієї діагностичної ознаки при виявленні ускладнень передбачуваних неінфекційних, болісних станів.

### Вплив на печінку

Кеторолаку трометамін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Граничні підвищення одного або декількох показників функції печінки можуть спостерігатися у 15 % пацієнтів, які отримують НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін. Ці відхилення лабораторних показників при продовженні лікування можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути транзиторними. Значні підвищення АЛТ та АСТ (приблизно у 3 або більше разів від верхньої межі норми) спостерігалися приблизно у 1 % пацієнтів у клінічних дослідженнях НПЗЗ. Крім того, в окремих випадках повідомляли про важкі печінкові реакції, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки і печінкову недостатність, деякі з них – з летальними наслідками.

Пацієнтів із симптомами та/або ознаками, що свідчать про дисфункцію печінки, або у яких відзначалися відхилення лабораторних показників функції печінки, слід обстежувати на

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

предмет розвитку більш тяжкої печінкової реакції під час терапії кеторолаку трометаміном. Якщо клінічні ознаки та симптоми відповідають розвитку захворювання печінки, або якщо виникають системні прояви (наприклад, еозинофілія, висип), застосування кеторолаку трометаміну слід припинити.

#### Гематологічні ефекти

У пацієнтів, які отримують НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометамін, іноді спостерігається анемія. Це може бути пов'язано із затримкою рідини, прихованою або великою крововтратою з ШКТ, або неповністю описаним впливом на еритропоез. У пацієнтів, які отримують довготривале лікування НПЗЗ, включаючи кеторолаку трометаміном, у разі появи будь-яких ознак або симптомів анемії слід перевіряти гемоглобін або гематокрит. НПЗЗ інгібують агрегацію тромбоцитів і, як було продемонстровано, подовжують час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, їхній вплив на функцію тромбоцитів є кількісно меншим, менш тривалим та оборотним. У пацієнтів, які отримують кеторолаку трометамін, у яких можуть спостерігатися побічні ефекти у вигляді змін функції тромбоцитів, таких як при порушеннях коагуляції або у пацієнтів, які отримують антикоагулянти, слід проводити ретельний моніторинг.

#### Попередньо існуюча бронхіальна астма

У пацієнтів з бронхіальною астмою може виникнути аспіринова астма. Застосування ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з аспіриновою астмою було пов'язане з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. Оскільки у таких пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти, повідомляли про перехресну реакцію між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ, включаючи бронхоспазм, не слід призначати кеторолаку трометамін пацієнтам з такою формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти, а пацієнтам з попередньо існуючою бронхіальною астмою його слід застосовувати з обережністю.

#### Лабораторні аналізи

Оскільки серйозні виразки та кровотечі у ШКТ можуть виникати без симптомів-передвісників, лікарям необхідно стежити за ознаками або симптомами кровотечі із ШКТ. У пацієнтів, які отримують тривале лікування НПЗЗ, слід періодично проводити ЗАК і біохімічний аналіз крові. Якщо з'являються клінічні ознаки та симптоми захворювання печінки або нирок, виникають системні прояви (наприклад, еозинофілія, висип) або якщо зберігаються чи погіршуються печінкові функціональні проби, застосування кеторолаку трометаміну слід припинити.

#### Застосування дітям

Таблетки кеторолаку трометаміну не призначені для застосування дітям. Безпека та ефективність застосування таблеток кеторолаку трометаміну дітям віком до 16 років не встановлені.

#### Застосування пацієнтам літнього віку ( $\geq 65$ років)

Оскільки кеторолаку трометамін може виводитися більш повільно у пацієнтів літнього віку, які також є більш чутливими до побічних ефектів НПЗЗ, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю, у знижених дозах, і проводити ретельний клінічний моніторинг під час лікування осіб літнього віку кеторолаку трометаміном.

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

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

#### Тератогенні ефекти. Вагітність, категорія C

Дослідження репродуктивної токсичності проводили під час органогенезу із застосуванням добових пероральних доз кеторолаку трометаміну 3,6 мг/кг (що становить 0,37 від AUC у людини) у кроликів та 10 мг/кг (що дорівнює AUC у людини) у щурів. Результати цих

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



досліджень не виявили тератогенного впливу на плід. Однак дослідження репродуктивної токсичності у тварин не завжди відображають таку у людей.

#### Нетератогенні ефекти

З огляду на відомий вплив НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (закриття артеріальної протоки), застосування кеторолаку трометаміну у період вагітності (зокрема на пізніх термінах вагітності) слід уникати. Кеторолаку трометамін слід застосовувати у період вагітності лише в тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.

#### Перейми та пологи

Кеторолаку трометамін протипоказаний під час переймів і пологів, оскільки внаслідок його інгібуючого впливу на синтез простагландинів він може негативно впливати на кровообіг плода і пригнічувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик маткової кровотечі.

#### Годування груддю

Кеторолак проникає у грудне молоко у дуже незначній кількості.

Після 1 дня застосування (по 10 мг кожні 6 годин) максимальна концентрація у молоці становила 7,9 нг/мл, а максимальне співвідношення у молоці/плазмі становило 0,025. Припускаючи, що щоденне споживання молока у людини становить 400–1000 мл у день, а маса тіла матері становить 60 кг, розрахункова максимальна добова експозиція для немовля дорівнювала 0,00263 мг/кг/добу, що становить 0,4 % материнської дози, відкоригованої з урахуванням маси тіла.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні кеторолаку жінкам, які годують груддю. Наявна інформація свідчить про відсутність будь-яких специфічних побічних явищ у грудних дітей; однак, у разі виявлення будь-яких побічних явищ пацієнтам слід рекомендувати звертатися до лікаря свого немовляти.

#### Вплив на фертильність

Застосування кеторолаку трометаміну, як і інших препаратів, здатних пригнічувати синтез циклооксигенази/простагландинів, може призводити до порушення фертильності, а тому не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Жінкам, які не можуть завагітніти або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути припинення застосування кеторолаку трометаміну.

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

Деякі пацієнти при застосуванні кеторолаку можуть відчувати запаморочення, сонливість, порушення зору, головні болі, вертиго, безсоння або депресію. Якщо пацієнти відчувають вищевказані або інші подібні небажані ефекти, їм не слід керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Кеторол Експрес у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині слід брати тільки сухими руками.

Таблетку слід покласти на язик, де вона одразу ж почне розчинятися. Тримати у роті протягом декількох секунд доки вона повністю розчиниться, при бажанні можна запити водою.

Прийом таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, не потребують обов'язкового запивання водою, не впливають на продукцію слини, дозволяють приймати препарат пацієнтам з відхиленнями в акті ковтання при поведінкових або неврологічних порушеннях. Щоб запобігти розладу травлення, препарат бажано приймати під час або після їжі (основного прийому їжі або перекусу) або з антацидами.

Кеторол Експрес призначають внутрішньо одноразово або декілька разів на день залежно від вираженості болю.

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 10 мг. За необхідності повторного застосування, рекомендується приймати по 10 мг до 4-х разів на добу, з інтервалом 4-6 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг.

Для пацієнтів, які отримують кеторолак парентерально, у вигляді в/в або в/м ін'єкцій, та яким одночасно призначено кеторолак перорально, у формі таблеток, загальна комбінована доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для осіб літнього віку, пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтів з масою тіла менше 50 кг).

У наведеній нижче таблиці узагальнені інструкції щодо дозування таблеток кеторолаку у різних вікових групах:

Популяція пацієнтів	Таблетки кеторолаку трометаміну (після в/в або в/м застосування кеторолаку трометаміну)
Вік < 16 років	Пероральне застосування не схвалене
Дорослі пацієнти віком від 16 до 64 років	20 мг одноразово, потім – по 10 мг один раз у 4–6 годин у разі необхідності, але не більше 40 мг на добу
Дорослі пацієнти віком $\geq$ 65 років, з порушенням функції нирок та/або масою тіла < 50 кг	10 мг одноразово, потім – по 10 мг 1 раз у 4–6 годину разі необхідності, але не більше 40 мг на добу

Препарат рекомендується лише для короткочасного застосування (до 5 діб).

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

#### ***Передозування.***

Симптоми після гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються загальмованим станом, сонливістю, нудотою, блюванням і болем в епігастральній ділянці, які, як правило, є оборотними при підтримуючому лікуванні. Може виникати шлунково-кишкова кровотеча. Рідко можуть виникати артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. При застосуванні НПЗЗ у терапевтичних дозах повідомляли про анафілактоїдні реакції, які можуть виникати і після передозування.

#### ***Лікування***

Лікування передозування НПЗЗ повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Специфічний антидот відсутній. У разі наявності симптомів передозування після застосування препарату або після значного перорального передозування (при прийомі дози, яка у 5–10 разів перевищує звичайну) протягом 4 годин можна спричинити у пацієнта блювання та/або застосувати активоване вугілля (60–100 г для дорослих, 1–2 г/кг для дітей) та/або осмотичний проносний засіб. Застосування форсованого діурезу, алкілування сечі, гемодіалізу або переливання крові можуть бути неефективні через високе зв'язування препарату з білками плазми крові.

Одноразові передозування кеторолаку трометаміну були пов'язані з болем у животі, нудотою, блюванням, гіпервентиляцією, пептичними виразками та/або ерозивним гастритом і порушенням функції нирок, що минали після відміни препарату.

#### ***Побічні реакції.***

Частота побічних реакцій збільшується при підвищенні дози кеторолаку трометаміну. Лікарі повинні бути уважними щодо виявлення тяжких ускладнень лікування кеторолаку трометаміном, таких як утворення виразок, кровотечі та перфорації у ШКТ, післяопераційна кровотеча, гостра ниркова недостатність, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, а також печінкова недостатність. Ці ускладнення, пов'язані із застосуванням НПЗЗ, у деяких пацієнтів можуть бути серйозними, особливо при неправильному застосуванні препарату.

У пацієнтів, які отримували кеторолаку трометамін або інші НПЗЗ у клінічних дослідженнях, найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися приблизно у 1–10 % пацієнтів, були:

З боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи:	печія, стоматит, блювання, нудота*, біль у животі*, диспепсія*, запор/діарея, метеоризм, відчуття переповнення, виразки у ШКТ (у шлунку/дванадцятипалій кишці), велика кровотеча/перфорація
Інші порушення:	порушення функції нирок, запаморочення, сонливість, анемія, набряки, підвищення рівня печінкових ферментів, головні болі*, артеріальна гіпертензія, збільшення часу кровотечі, біль у місці введення, свербіж, пурпура, висип, шум у вухах, пітливість

\*Частота більше 10 %

До додаткових побічних реакцій, про які повідомляли у поодиноких випадках (< 1 % у пацієнтів, які отримували кеторолаку трометамін або інші НПЗЗ у клінічних дослідженнях), відносяться:

*З боку організму в цілому:* гарячка, інфекції, сепсис.

*З боку серцево-судинної системи:* застійна серцева недостатність, відчуття серцебиття, блідість, тахікардія, синкопе.

*З боку шкіри:* алопеція, фотосенсибілізація, кропив'янка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* анорексія, сухість у роті, відрижка, езофагіт, надмірна спрага, гастрит, глосит, блювання кров'ю, гепатит, підвищений апетит, жовтяниця, мелена, ректальна кровотеча.

*З боку крові та лімфатичної системи:* підшкірні крововиливи, еозинофілія, носова кровотеча, лейкопенія, тромбоцитопенія.

*З боку метаболізму та харчування:* зміна маси тіла.

*З боку нервової системи:* незвичайні сновидіння, патологічні думки, тривожність, астенія, сплутаність свідомості, депресія, ейфорія, екстрапірамідні симптоми, галюцинації, гіперкінезія, порушення концентрації уваги, безсоння, нервозність, парестезія, сонливість, ступор, тремор, вертиго, загальна слабкість.

*З боку жіночої репродуктивної системи:* безпліддя.

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

*З боку органів чуття:* порушення смакових відчуттів, порушення зору, нечіткість зору, втрата слуху.

*З боку сечовидільної системи:* цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, олігурія/поліурія, протеїнурія, ниркова недостатність, затримка сечі.

Іншими реакціями, які спостерігаються рідко (про які повідомляли у постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які приймали кеторолаку трометамін або інші НПЗЗ), є:

*З боку організму в цілому:* ангіоневротичний набряк, летальний наслідок, реакції гіперчутливості, такі як анафілаксія, анафілактоїдні реакції, набряк гортані, набряк язика, міалгія.

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

*З боку шкіри:* ексфолюативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* гострий панкреатит, печінкова недостатність, виразковий стоматит, загострення запальних захворювань кишечника (виразкового коліту, хвороби Крона).

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

*З боку метаболізму та харчування:* гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

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

*З боку дихальної системи:* бронхоспазм, пригнічення дихання, пневмонія.

*З боку органів чуття:* кон'юнктивіт.

*З боку сечостатевої системи:* біль у боку з гематурією та/або азотемією або без гематурії/азотемії, гемолітичний уремічний синдром.

11 Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосьє

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері; по 1 або 10 блистерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед / Dr. Reddy's Laboratories Limited

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

Виробнича дільниця - VI с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія/ Formulation Unit 6 Vill. Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distt. Solan, H. P. 173205, India.

**Дата останнього перегляду.**



12

Текст узгоджено  
13.05.2020  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось  
реєстраційного доось

