

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*фармакодинаміка.* Знеболювальний засіб Кеторолаку трометамін — ненаркотичний анальгетик. Це НПЗП, що проявляє протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається анальгетиком 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 хв після прийому разової дози 10 мг. У здорових добровольців термінальний  $T_{1/2}$  з плазми крові становить у середньому 5,4 год. В осіб літнього віку (середній вік 72 роки) він становить 6,2 год. Більше 99% кеторолаку в 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 добу при застосуванні 4 рази на добу. При тривалому дозуванні змін не спостерігалось. Після введення разової в/в дози об'єм розподілу становить 0,25 л/кг,  $T_{1/2}$  — 5 год, а кліренс — 0,55 мл/хв/кг. Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів (кон'югатів та р-гідроксиметаболітів) є сеча (91,4%), а решта виводиться з калом. Дієта, багата жирами, знижує швидкість абсорбції, але не зменшує об'єм, у той час як антациди не впливають на абсорбцію кеторолаку.

## ПОКАЗАННЯ

короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

## ЗАСТОСУВАННЯ

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 найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Перед початком лікування необхідно досягти нормоволемії. Дорослим Кетанов призначати по 10 мг кожні 4–6 год у разі необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг/добу. Опіоїдні анальгетики (наприклад морфін, петидин) можна застосовувати паралельно, кеторолак не впливає на зв'язування опіоїдних препаратів та не посилює депресію дихання або седативну дію, яку спричиняють опіоїди. Було продемонстровано, що у разі післяопераційного болю одночасне застосування кеторолаку з опіоїдними анальгетиками 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 з порушенням функції нирок та пацієнтів з масою тіла менше 50 кг), а дозування пероральної форми препарату не має перевищувати 40 мг/добу, якщо застосовують форми випуску препарату. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше.

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

*Діти.* Не застосовувати у дітей віком до 16 років.

#### 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;

БА, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);

БА в анамнезі;

не застосовувати як анальгезивний 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 у пацієнтів, яким проводили оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та хворих, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500–5000 ОД кожні 12 год);

печінкова або помірна тяжка ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці крові вище 160 мкмоль/л);

підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі;

одночасне лікування іншими НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ), ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;

гіповолемія, дегідратація;

– ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини.

#### ПОБІЧНА ДІЯ

*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 у животі, 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, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення.

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

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

*З боку сечовидільної системи:* підвищена частота сечовипускання, олігурія, гостра ниркова недостатність, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемолітичний уремичний синдром, біль у боку (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, АГ, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність.

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

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

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

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

*Гіперчутливість:* повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність респіраторного тракту, включаючи БА, погіршення перебігу БА, 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 – ексфоліативний 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 НПЗП. 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, підвищене потовиділення, сухість у роті, посилена спрага, порушення смакових відчуттів, міалгія.

#### ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

максимальна тривалість лікування не має перевищувати 5 днів.

*Вплив на фертильність.* Застосування кеторолаку, як і будь-якого препарату, що інгібує синтез ЦОГ/простагландину, може ослаблювати фертильність та не рекомендоване 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 в разі застосування НПЗП у будь-який час протягом лікування з або без симптомів-передвісників або в 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 хворих, а також для пацієнтів, які одночасно застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, що можуть підвищувати ризик для травного тракту, слід розглянути можливість комбінованого лікування із захисними

засобами (наприклад мізопростолом або інгібіторами протонної помпи). Кетанов з обережністю слід застосовувати у пацієнтів, які отримують паралельно медикаментозне лікування, що може підвищувати 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 Кетанов, курс лікування слід припинити.

*Порушення дихальної функції.* Необхідна обережність у разі застосування препарату у пацієнтів із БА (або БА в анамнезі), оскільки повідомлялося, що НПЗП у таких пацієнтів прискорює виникнення бронхоспазму.

*Вплив на нирки.* Повідомлялося, що інгібітори біосинтезу простагландинів (включаючи НПЗП) чинять нефротоксичну дію. З обережністю призначати препарат пацієнтам з порушеннями функції нирок, серця, печінки, оскільки застосування НПЗП може призводити до погіршення функції нирок. Пацієнтам із незначними порушеннями функції нирок слід призначати нижчі дози кеторолаку (такі, що не перевищують 60 мг/добу в/м або в/в), а також слід ретельно контролювати стан нирок у таких хворих. Як і для інших препаратів, що інгібують синтез простагландинів, повідомлялося про випадки підвищення в сироватці крові рівня сечовини, креатиніну та калію під час прийому кеторолаку трометаміну, що можуть виникати 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 підтримувальну роль у забезпеченні ниркової перфузії. У таких хворих необхідно контролювати функцію нирок. Зменшення об'єму слід коригувати та ретельно контролювати вміст у сироватці крові сечовини та креатиніну, а також об'єм сечі, що виводиться, поки у пацієнта не настане нормоволемія. У хворих, які перебувають на нирковому діалізі, кліренс креатиніну був зменшений приблизно вдвічі порівняно з нормою, а час кінцевого напіввиведення збільшувався приблизно втричі. Пацієнти з порушенням функції печінки внаслідок цирозу не мали будь-яких клінічно важливих змін у кліренсі кеторолаку або залишкового  $T_{1/2}$ . 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 прогресувати при продовженні лікування. Якщо клінічні ознаки та симптоми вказують на розвиток захворювання печінки або якщо спостерігаються системні прояви, Кетанов слід відмінити.

З обережністю призначати кеторолак пацієнтам з 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, АГ або подібними станами.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.* Наразі немає достатньої інформації, щоб оцінити такий ризик для кеторолаку трометаміну. Пацієнти з неконтрольованою АГ, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ІХС, 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.* Кетанов слід відмінити у разі перших ознак висипань на шкірі, ураження слизових оболонок або будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

*Гематологічні ефекти.* Пацієнтам з порушенням згортання крові не слід призначати Кетанов. Хворі, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть мати підвищений ризик кровотечі, якщо одночасно застосовувати кеторолак. За станом пацієнтів, які отримують інші препарати, що можуть впливати на швидкість зупинки кровотечі, слід ретельно спостерігати при призначенні їм кеторолаку. У контрольованих клінічних дослідженнях частота випадків значної післяопераційної кровотечі становила менше 1%. Кеторолак інгібує агрегацію тромбоцитів та подовжує час кровотечі. У пацієнтів з нормальним часом кровотечі тривалість кровотечі збільшувалася, але не виходила за межі нормальних значень у 2–11 хв. На відміну від тривалого впливу внаслідок застосування ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 год 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. Гіповолемію слід скоригувати перед тим, як розпочинати застосування кеторолаку.

Застосування дози кеторолаку в таблетках вище, ніж добова доза 40 мг, не підвищує його ефективність, але збільшує ризик розвитку побічних реакцій.

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

*Застосування у період вагітності або годування грудьми.* Безпека кеторолаку у період вагітності у людини не встановлена. З огляду на відомий вплив НПЗП 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 до виникнення кровотечі як у матері, так і у дитини.

Кеторолак проникає у грудне молоко у незначних кількостях, тому Кетанов протипоказаний у період годування грудьми.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами.* Деякі пацієнти у разі застосування кеторолаку можуть відчувати сонливість, запаморочення, вертиго, безсоння, підвищену втомлюваність, порушення зору або депресію. Якщо хворі відчують вищевказані або інші аналогічні ефекти, їм не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

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 НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, а також пацієнтам, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, варфарин, літій, пробенецид, циклоспорин. НПЗП не слід призначати протягом 8–12 діб після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть послаблювати його ефект.

Лікарські засоби в 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. НПЗП можуть посилювати серцеву недостатність, знижувати швидкість гломерулярної фільтрації та підвищувати рівні серцевих глікозидів у плазмі крові у разі одночасного введення із серцевими глікозидами. Кеторолак та інші НПЗП можуть послаблювати ефект гіпотензивних засобів. У разі одночасного застосування кеторолаку з інгібіторами АПФ існує підвищений ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів зі зменшеним об'ємом крові в організмі. Існує можливий ризик прояву нефротоксичності, якщо НПЗП призначати разом з такролімусом. Одночасне призначення разом із діуретиками може призводити до послаблення діуретичного ефекту та підвищення ризику нефротоксичності НПЗП. Як і з усіма НПЗП, з обережністю одночасно слід призначати кортикостероїдні препарати через підвищений ризик виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотечі. Існує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, якщо НПЗП призначати в комбінації з антиагрегантними 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 НПЗП і хінолони, можуть мати підвищений ризик розвитку судом.

Одночасне застосування НПЗП із зидовудином призводить до підвищення ризику гематологічної токсичності. Існує підвищений ризик гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих з гемофілією та осіб, 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 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.

#### ПЕРЕДОЗУВАННЯ

*симптоми:* головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча; рідко — діарея, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, запаморочення, дзвін у вухах, втрата свідомості, 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 год після прийому потенційно токсичної кількості. Часті або тривалі судоми слід лікувати шляхом в/в введення діазепаму. Інші заходи



можуть бути призначені залежно від клінічного стану пацієнта. Терапія симптоматична. Діаліз не виводить кеторолак з кровообігу.

#### УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

при температурі не вище 25 °С.