

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**09.04.2020 № 824**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/18024/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**30.10.2023 № 1866**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АМБІТ®**  
**(АМБІТ)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кеторолак;

1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг;

*допоміжні речовини:* етанол 96 %, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або блідо-жовта рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.  
Код АТХ M01A B15.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кеторолаку трометамол є сильним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анальгетичну активність. Він не є опіоїдом і не має відомих ефектів на опіоїдні рецептори. Механізм його дії полягає в інгібуванні системи ферменту циклооксигенази таким чином пригнічуючи синтез простагландинів. При застосуванні знеболювальної дози демонструє мінімальну протизапальну дію.

*Фармакокінетика.*

**Внутрішньом'язове застосування.** Після внутрішньом'язового введення кеторолаку трометамол швидко і повністю абсорбується, середня пікова концентрація у плазмі становить 2,2 мкг/мл, досягається в середньому через 50 хвилин після одноразової дози 30 мг. Вплив віку, функції нирок і печінки на кінцевий період напіврозпаду у плазмі крові та середній загальний кліренс наведено в таблиці нижче (оцінюється після одноразової дози кеторолаку 30 мг внутрішньом'язово).

Категорія пацієнтів	Загальний кліренс (л/год/кг) середнє значення (діапазон)	Кінцевий період напіврозпаду (години) середнє значення (діапазон)
Звичайні пацієнти (n = 54)	0,023 (0,010–0,046)	5,3 (3,5–9,2)
Пацієнти з порушенням функції печінки (n = 7)	0,029 (0,013–0,066)	5,4 (2,2–6,9)

Пацієнти з нирковою недостатністю (n=25) (креатинін сироватки 160–430 мкмоль/л)	0,016 (0,005–0,043)	10,3 (5,9–19,2)
Пацієнти на діалізі (n = 9)	0,016 (0,003–0,036)	13,6 (8,0–39,1)
Здорові пацієнти літнього віку (n = 13) (середній вік 72)	0,019 (0,013–0,034)	7,0 (4,7–8,6)

**Внутрішньовенне застосування.** Після внутрішньовенного введення однієї дози 10 мг кеторолаку трометамолу середня пікова концентрація в плазмі досягала 2,4 мкг/мл в середньому за 5,4 хвилини після введення дози, при кінцевому періоді напіввиведення в плазмі 5,1 години, середній об'єм розподілу становив 0,15 л/кг, загальний плазмований кліренс – 0,35 мл/хв/кг.

Фармакокінетика кеторолаку у людей після одноразового або багаторазових введень є лінійною. Рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються після введення дози кожні 6 годин протягом одного дня. При хронічному дозуванні кліренс не змінюється. Основний шлях виведення кеторолаку та його метаболітів – нирковий: 91,4 % (в середньому) введеної дози визначається у сечі та 6,1 % (в середньому) виводиться з калом.

Більш ніж 99 % кеторолаку зв'язується з білками плазми крові в широкому діапазоні концентрацій.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Купірування помірного та сильного післяопераційного гострого болю протягом нетривалого часу.

Лікування слід починати тільки в лікарнях. Максимальна тривалість лікування – 2 дні.

#### **Противоказання.**

Кеторолак протипоказаний:

- пацієнтам, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до кеторолаку, будь-якої з допоміжних речовин або інших НПЗЗ та пацієнтам з алергічними реакціями на аспірин, або інші інгібітори синтезу простагландинів в анамнезі (у таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції). Такі реакції включали астму, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку;
- пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі;
- дітям віком до 16 років;
- пацієнтам з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою або перфорацією;
- як і інші НПЗЗ, пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, печінковою недостатністю та нирковою недостатністю;
- пацієнтам з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну у сироватці крові більше 160 мкмоль/л) або пацієнтам з ризиком розвитку ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини або дегідратації;
- у період вагітності, під час перейм та пологів, у період годування груддю;
- в якості профілактичного знеболювального засобу перед операцією через пригнічення агрегації тромбоцитів та під час операції через підвищений ризик кровотечі;
- через пригнічення функції тромбоцитів пацієнтам з підозрою або підтвердженою цереброваскулярною кровотечею, пацієнтам з високим ризиком кровотечі або неповною зупинкою кровотечі, а також пацієнтам з високим ризиком кровотеч, таким як геморагічні діатези, включаючи порушення коагуляції;
- пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин і низькі дози гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин);
- при одночасному лікуванні ацетилсаліциловою кислотою або іншими НПЗЗ (включаючи

- селективні інгібітори циклооксигенази-2);
- для нейроаксіального (епідурального або інтратекального) введення через вміст алкоголю;
  - у комбінації з окспентифіліном;
  - одночасне лікування з пробенецидом або солями літію;
  - пацієнтам з повним або частковим синдромом носових поліпів, ангіоневротичним набряком або бронхоспазмом.

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

Кеторолак значною мірою зв'язується з білками плазми крові (у середньому на 99,2 %) і його зв'язування залежить від концентрації.

#### Лікарські засоби, які не можна приймати одночасно з кеторолаком

Кеторолак не слід застосовувати з іншими препаратами ацетилсаліцилової кислоти або з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, оскільки в такому випадку може бути підвищений ризик індукції серйозних небажаних явищ, пов'язаних з дією НПЗЗ.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує концентрацію тромбоксану і подовжує час кровотечі. На відміну від пролонгованої дії після прийому аспірину, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після відміни кеторолаку.

Не рекомендують кеторолак у поєднанні з антикоагулянтами, такими як варфарин, оскільки сумісне застосування НПЗЗ та антикоагулянтів може спричинити посилення антикоагулянтного ефекту.

Хоча дослідження не вказують на значний ступінь взаємодії між кеторолаком і варфарином або гепарином, одночасне використання кеторолаку і терапевтичних препаратів, які впливають на гемостаз, у тому числі терапевтичних доз антикоагулянтів (варфарину), профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин) і декстранів, може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі.

За наявними даними при застосуванні деяких інгібіторів синтезу простагландинів спостерігається пригнічення ниркового кліренсу літію, що призводить до збільшення концентрації літію у плазмі крові. Під час терапії кеторолаком були зареєстровані випадки підвищених концентрацій літію у плазмі крові.

Супутнє застосування кеторолаку і пробенециду призводило до підвищення плазмових рівнів і  $T_{1/2}$  кеторолаку. Отже, одночасне застосування кеторолаку і пробенециду протипоказане.

НПЗЗ не слід застосовувати протягом 8–12 днів після прийому міфепрестону, оскільки може знижуватися ефективність міфепрестону.

При одночасному введенні кеторолаку і окспентифіліну існує підвищена схильність до кровотечі.

#### Лікарські засоби, які в комбінації з кеторолаком слід приймати з обережністю

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

При одночасному застосуванні НПЗЗ з антитромбоцитарними засобами і селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) підвищується ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Повідомляли, що деякі інгібітори синтезу простагландинів зменшують нирковий кліренс метотрексату і таким чином збільшують його токсичність.

Кеторолак трометамол не змінює зв'язування дигоксину з білками плазми. Дослідження *in vitro* вказують, що при терапевтичних концентраціях саліцилатів (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, демонструючи потенційне дворазове збільшення рівнів незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну і толбутаміду не змінюють зв'язування кеторолаку з білками плазми крові.

У здорових добровольців з нормальним об'ємом крові кеторолак знижує діуретичний ефект фуросеміду приблизно на 20 %, тому при призначенні кеторолаку пацієнтам із серцевою декомпенсацією необхідна особлива увага.

Одночасне застосування із сечогінними лікарськими засобами може зменшити діуретичний ефект і збільшити ризик нефротоксичності НПЗЗ.

Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати циклоспорин через

підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

Існує також ризик розвитку нефротоксичності в тому випадку, якщо НПЗЗ застосовувати спільно з такролімусом.

НПЗЗ можуть послаблювати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. При застосуванні інгібіторів АПФ та/або антагоністів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з НПЗЗ ризик гострої ниркової недостатності, як правило, оборотної, може бути підвищений у деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок (наприклад, у зневоднених пацієнтів або у пацієнтів похилого віку). Тому такі комбінації слід призначати з обережністю, особливо у пацієнтів літнього віку. Необхідно провести відповідне титрування та приділити увагу моніторингу ниркової функції перед початком одночасного застосування таких препаратів з періодичним контролем надалі.

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

При застосуванні кеторолаку для полегшення післяопераційного болю зменшується необхідність одночасного застосування опіоїдних анагетичних засобів.

Експериментальні дані свідчать, що НПЗЗ можуть підвищувати ризик розвитку судом, пов'язаних із прийомом хінолонів. 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.

У дослідженнях на тваринах або людині не було доказів, що кеторолаку трометамол індукує або інгібує ферменти печінки, які беруть участь у метаболізмі самого кеторолаку або інших ліків. Тому малоімовірно, що кеторолак може змінити фармакокінетику інших препаратів у результаті механізмів індукції або пригнічення ферменту.

### ***Особливості застосування.***

Епідеміологічні дані свідчать про те, що кеторолак може бути пов'язаний з високим ризиком серйозної шлунково-кишкової токсичності порівняно з деякими іншими НПЗЗ, особливо при використанні не за зареєстрованими показаннями та/або протягом тривалого часу.

Лікарі мають знати, що у деяких пацієнтів знеболювання настає тільки через 30 хвилин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

Слід уникати одночасного застосування кеторолаку з НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Небажані ефекти можна звести до мінімуму при використанні найменшої ефективної дози протягом найбільш короткого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

#### *Виразки, кровотечі та перфорація шлунково-кишкового тракту*

При застосуванні всіх НПЗЗ спостерігалися шлунково-кишкові кровотечі, виразки або перфорація, в деяких випадках із летальним наслідком, при наявності або при відсутності попереджувальних симптомів або серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі.

У нерандомізованому, постмаркетинговому спостережувальному дослідженні в умовах стаціонару підвищені показники клінічно серйозних кровотеч із ШКТ спостерігалися у пацієнтів у віці < 65 років, які отримували середню добову дозу > 90 мг кеторолаку внутрішньом'язово порівняно з пацієнтами, які отримували парентерально опіоїд.

У людей літнього віку спостерігається підвищена частота побічних реакцій на тлі застосування НПЗЗ, особливо шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій, у деяких випадках – із летальним наслідком.

Ризик появи кровотечі, виразки або перфорації шлунково-кишкового тракту збільшується при прийомі більш високих доз НПЗЗ, у тому числі внутрішньовенно кеторолаку. Ризик збільшується також у пацієнтів, які мали раніше виразку, особливо з ускладненнями: кровотечею або перфорацією, а також у людей літнього віку. Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним. Цим пацієнтам слід починати

лікування по можливості з найменшої дози. У таких випадках, а також у випадках прийому аспірину в малих дозах або інших лікарських засобів з підвищеним ризиком небажаних побічних дій з боку шлунково-кишкового тракту можна розглядати додаткове застосування гастропротекторів, наприклад, мізопростолу або інгібіторів протонної помпи. Віковий ризик шлунково-кишкових кровотеч і перфорації є загальним для всіх НПЗЗ. Порівняно з молодими людьми пацієнти літнього віку мають збільшений період напіврозпаду у плазмі крові та знижений плазмовий кліренс кеторолаку. Рекомендується більш тривалий інтервал дозування.

НПЗЗ слід призначати з обережністю пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися. Пацієнти з хворобами шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо в літньому віці, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі з шлунково-кишкового тракту), зокрема на початкових етапах лікування. Якщо у пацієнта, який отримує лікування внутрішньовенно кеторолаком, виявилася шлунково-кишкова кровотеча або виразки, лікування необхідно припинити.

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, здатні підвищити ризик появи виразки або кровотечі: наприклад, при застосовуванні внутрішньо кортикостероїдів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антитромботичних засобів (наприклад, аспірину).

Одночасне застосування з антикоагулянтами (такими як варфарин) протипоказано.

Як і у випадку з іншими НПЗЗ, частота і тяжкість шлунково-кишкових ускладнень можуть збільшуватися зі збільшенням дози і тривалості лікування внутрішньовенно кеторолаком. Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним. Це особливо стосується пацієнтів літнього віку, які отримують середню добову дозу внутрішньовенно кеторолаку більше 60 мг/добу. Наявність виразкової хвороби в анамнезі збільшує імовірність розвитку серйозних шлунково-кишкових ускладнень під час терапії кеторолаком.

НПЗЗ, включаючи кеторолак, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розриву шлунково-кишкового анастомозу. Рекомендується ретельний медичний нагляд та обережність при застосуванні кеторолаку після операцій на шлунково-кишковому тракті.

#### *Вплив на гемостаз*

Пацієнти з порушеннями згортання крові не повинні отримувати лікування кеторолаком. При супутньому застосуванні кеторолаку у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, може підвищуватися ризик виникнення кровотечі. Детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин) та декстранів не проводили, тому такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолак. За станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку слід пильно спостерігати. У контрольованих клінічних дослідженнях частота клінічно значущих післяопераційних кровотеч становила менше 1 %.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів із нормальною функцією кровотечі її час збільшувався, але не перевищував нормальний діапазон, що становить 2–11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії після прийому аспірину, функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин після відміни кеторолаку.

У післяреєстраційний період отримано повідомлення про кровотечі з післяопераційних ран, пов'язані з невідкладним парентеральним введенням кеторолаку внутрішньовенно або внутрішньом'язово під час операції. Тому кеторолак не можна призначати пацієнтам, яким проведено операції з великим ризиком кровотечі або у яких неповна зупинка кровотечі. Слід дотримуватися обережності у випадку, коли стабільний гемостаз є важливим, наприклад, при косметичних або амбулаторно проведених операціях, резекції передміхурової залози або тонзилектомії. При застосуванні кеторолаку спостерігаються гематоми та інші ознаки кровотечі з ран, а також кровотеча з носа. Призначаючи кеторолак, слід взяти до уваги його схожість з іншими НПЗЗ, які інгібують циклооксигеназу, і потенційний ризик кровотечі, особливо у пацієнтів літнього віку.

#### *Шкірні реакції*

При застосуванні НПЗЗ дуже рідко повідомляли про виникнення серйозних шкірних реакцій, у деяких випадках – з летальним наслідком, у тому числі ексfolіативного дерматиту, синдрому Стівенса–Джонсона і токсичного епідермального некролізу. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування, причому перші прояви з'являються у більшості випадків упродовж першого місяця лікування. Амбіт® слід відмінити при перших проявах висипань на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших ознак гіперчутливості.

*Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішане захворювання сполучної тканини*

У пацієнтів з СЧВ та змішаним захворюванням сполучної тканини можливий підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

*Затримка натрію/рідини при серцево-судинних захворюваннях і периферичних набряках*

Слід проявляти обережність у пацієнтів з гіпертонією та/або серцевою недостатністю в анамнезі, оскільки повідомляли про затримку рідини та набряки у зв'язку з застосуванням НПЗЗ.

Затримка рідини, гіпертонія і набряки відзначалися у деяких пацієнтів, які приймали НПЗЗ, у тому числі кеторолак, таким чином, кеторолак слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцевою декомпенсацією, гіпертонією або аналогічними захворюваннями.

*Вплив на серцево-судинну систему і кровообіг головного мозку*

Необхідно пильно спостерігати за станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або з легкою і помірною застійною серцевою недостатністю в анамнезі, оскільки повідомляли про затримку рідини та набряки на тлі терапії НПЗЗ.

За результатами клінічних та епідеміологічних досліджень застосування коксибів та деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах) може бути пов'язано з невеликим збільшенням ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при лікуванні з використанням кеторолаку не було виявлено збільшення частоти тромботичних явищ, таких як інфаркт міокарда, даних недостатньо, щоб виключити такий ризик при використанні кеторолаку.

Кеторолак призначати пацієнтам із неконтрольованою гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або судин головного мозку тільки після ретельної оцінки всіх переваг та ризиків такого лікування. Так само слід зважувати доцільність призначення кеторолаку пацієнтам групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курцям).

*Пацієнти з порушенням серцево-судинної системи, функції нирок та печінки*

Необхідно з обережністю призначати пацієнтам з патологіями, що можуть призвести до зниження обсягу крові та/або ниркового кровотоку, коли ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці ниркової перфузії. У таких випадках застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може дозозалежно стати причиною зниження вироблення простагландинів та спровокувати явну ниркову недостатність. Ризик такої реакції найбільш високий у пацієнтів з порушенням водного балансу внаслідок втрати крові або сильного зневоднення, у пацієнтів з порушенням функції нирок та печінки, серцевою недостатністю, у людей літнього віку і пацієнтів, які приймають діуретики. У цій групі необхідно контролювати функцію нирок. Зазвичай після припинення лікування НПЗЗ стан пацієнта повертається до такого, що був до початку лікування. Порушене відновлення втраченої рідини/крові під час операції, що спричиняє гіповолемію, може стати причиною ниркової дисфункції, яка у свою чергу може посилитися при застосуванні кеторолаку. Слід корегувати зниження об'єму міжклітинної рідини; необхідний ретельний контроль рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові і спостереження за виведенням сечі, поки об'єм крові не буде відповідати нормі. У пацієнтів, яким проводять нирковий діаліз, кліренс кеторолаку приблизно в два рази менше норми і кінцевий період напіврозпаду збільшений приблизно в 3 рази.

*Вплив на нирки*

Як і інші НПЗЗ, кеторолак слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок або з захворюванням нирок в анамнезі, оскільки він є потужним інгібітором синтезу простагландинів. Слід дотримуватися обережності, оскільки при застосуванні кеторолаку та інших НПЗЗ спостерігалася нефротоксичність у пацієнтів з патологіями, що могли призвести

до зниження обсягу крові та/або ниркового кровотоку, коли ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль при підтримці ниркової перфузії.

У таких випадках застосування кеторолаку або інших НПЗЗ може дозозалежно стати причиною зниження вироблення простагландинів та спровокувати явну ниркову недостатність. До групи ризику відносяться пацієнти з порушеною функцією нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, з порушенням функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку. Зазвичай після припинення лікування кеторолаком або іншими НПЗЗ стан пацієнта повертається до того, що був до початку лікування.

Також, як і з іншими препаратами-інгібіторами синтезу простагландину на тлі застосування кеторолаку трометамолу, повідомляли про підвищення сироваткової сечовини, креатиніну і калію, які можуть виникнути після застосування однієї дози препарату.

*Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок:* оскільки кеторолаку трометамол і його метаболіти виводяться в основному нирками, кеторолак не можна вводити пацієнтам із середніми і тяжкими порушеннями функції нирок (креатинін у сироватці крові >160 мкмоль/л). Пацієнтам з легкими порушеннями функції нирок слід підібрати менші дози (не більше 60 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно) і періодично контролювати функції нирок.

*Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки:* у пацієнтів з порушеною функцією печінки внаслідок цирозу кліренс кеторолаку та кінцевий період напіврозпаду клінічно значуще не змінюється.

Можливе збільшення одного або декількох показників печінкових проб. Ці відхилення можуть бути минулими, залишатися незмінними або прогресувати, якщо лікування триває. У контрольованих клінічних дослідженнях менш ніж у 1 % пацієнтів спостерігалось підвищення АЛТ або АСТ (більш ніж в три рази вище норми). Якщо з'являються клінічні симптоми, які свідчать про порушення функції печінки, або видимі системні прояви, застосування кеторолаку слід припинити.

#### *Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції*

Анафілактичні (анафілактоїдні) реакції (такі як анафілаксія, бронхоспазм, почервоніння, висип, артеріальна гіпотензія, набряк гортані та ангіоневротичний набряк) можуть з'явитися як у пацієнтів з раніше виявленою чутливістю до аспірину, інших НПЗЗ або до кеторолаку внутрішньовенно, так і у тих, у кого раніше реакції підвищеної чутливості не спостерігалися. Дані реакції можливі в осіб з ангіоневротичним набряком, бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад з астмою) або поліпами в носі. Такі анафілактоїдні реакції як анафілаксія можуть мати летальний наслідок. Тому пацієнтам з астмою в анамнезі, пацієнтам з повним або частковим синдромом носових поліпів, набряком або бронхоспазмом кеторолак застосовувати не можна.

#### *Заходи безпеки, пов'язані з фертильністю*

Як і при застосуванні інших інгібіторів синтезу циклооксигенази/простагландинів, застосування кеторолаку може негативно впливати на фертильність; не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, які мають проблеми із заплідненням або обстежуються у зв'язку з безпліддям, слід припинити застосування кеторолаку.

#### *Затримка рідини і набряк*

Затримка рідини, гіпертонія і набряки відзначалися у деяких пацієнтів, які приймали кеторолак, таким чином, кеторолак слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцевою декомпенсацією, гіпертонією або аналогічними захворюваннями.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні метотрексату з препаратами, які пригнічують синтез простагландинів, оскільки вони зменшують нирковий кліренс метотрексату і таким чином збільшують його токсичність.

#### *Зловживання і залежність від ліків*

Кеторолак не спричиняє залежність. Ніяких симптомів, пов'язаних з відміною препарату, після раптового припинення застосування внутрішньовенно кеторолаку не спостерігалось.

Цей засіб містить 10 об. % етанолу (алкоголю), тобто 100 мг/мл, що еквівалентно 3 мл пива, 1,25 мл вина у дозі. Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

1 мл розчину кеторолаку трометамолу для ін'єкцій містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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

У зв'язку з доведеним впливом НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (раннє закриття артеріальної протоки), кеторолак протипоказаний у період вагітності, переймів або пологів.

Не була підтверджена безпека застосування кеторолаку вагітним жінкам. У дослідженнях на щурах і кроликах в токсичних для матері дозах препарату тератогенну дію не виявлено. У щурів відзначено подовження терміну гестації та/або затримка пологів. Були зареєстровані вроджені аномалії на тлі застосування НПЗЗ у людей, проте їх частота низька і не спостерігається будь-якої помітної тенденції.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування кеторолаку може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик викидня, серцевих вад та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик появи серцево-судинних вад розвитку зростає з менш ніж 1 % до близько 1,5 %. Вважається, що ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості лікування. В експериментах на тваринах застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до перед- і післяімплантаційних втрат і загибелі ембріона і плода. Крім того, повідомляли про підвищену кількість вроджених вад розвитку, у тому числі серцево-судинних захворювань у тварин, яким застосовували інгібітори синтезу простагландинів під час органогенезу.

Під час вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть сприяти розвитку у плода наступних порушень:

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття відкритої артеріальної протоки і легенева гіпертензія);
- ниркової дисфункції, яка може розвинути в ниркову недостатність з олігогідрамніоном;

*під кінець вагітності у матері і новонародженого:*

- можливість збільшення часу кровотечі, оскільки антиагрегантний ефект може спостерігатися навіть при малих дозах;
- інгібування скорочувальної діяльності матки, що може призводити до запізнених або затяжних пологів.

Приблизно 10 % кеторолаку проникає через плаценту.

#### Перейми та пологи

Застосування кеторолаку протипоказане під час перейм та пологів, тому що в результаті інгібуючої дії синтезу простагландинів він може негативно впливати на кровотворення плода та пригнічувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик кровотечі.

Існує підвищена імовірність кровотеч як у матері, так і у дитини.

#### Годування груддю

Було продемонстровано, що кеторолак і його метаболіти попадають до плода та в молоко у тварин. У низькій концентрації кеторолак був виявлений у грудному молоці людини, тому він протипоказаний для матерів, які годують груддю.

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

У деяких пацієнтів може спостерігатися запаморочення, сонливість, втома, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія після застосування кеторолаку. Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Кеторолак призначений для внутрішньом'язової або болюсної внутрішньовенної ін'єкції. Болюсні внутрішньовенні дози слід вводити протягом не менше 15 секунд. Кеторолак не слід



застосовувати для епідурального або спінального введення.

Час початку знеболювального ефекту після ін'єкцій подібний і становить близько 30 хвилин з його максимальною інтенсивністю протягом 1–2 годин. Середня тривалість аналгезії становить 4–6 годин.

Підбір та корекцію дози слід проводити відповідно до інтенсивності болю та відповідної реакції на введення препарату.

Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії.

Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

#### *Дорослі*

Рекомендована початкова доза кеторолаку становить 10 мг із наступним введенням по 10–30 мг кожні 4–6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолак при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні.

Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити.

Можливе супутнє застосування опіоїдних аналгетиків (морфіну, петидину) для оптимального аналгетичного ефекту в ранньому післяопераційному періоді, коли біль найбільш гострий. Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. При використанні в поєднанні з внутрішньом'язовим/внутрішньовенним введенням кеторолаку добова доза опіоїду, як правило, менша за звичайну. Тим не менше, побічні ефекти опіоїдів все ще слід розглядати, особливо при хірургічному втручанні.

#### *Пацієнти літнього віку*

У людей літнього віку підвищений ризик серйозних наслідків побічних реакцій. Якщо застосування НПЗЗ вважається необхідним, слід використовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Під час терапії НПЗЗ слід регулярно контролювати у пацієнта появу кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг.

#### *Порушення функції нирок*

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

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування у дітей не встановлені. Тому кеторолак не рекомендується застосовувати дітям віком до 16 років.

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

Одноразове передозування кеторолаком у різний час призводило до болю у животі, нудоти, блювання, гіпервентиляції, пептичних виразок та/або ерозивного гастриту та порушення функції нирок, що минали після відміни препарату.

Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Можуть спостерігатися гіпертонія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання і кома після прийому НПЗЗ, хоча такі симптоми виникають рідко.

Крім того, можливі головний біль, біль в епігастрії, дезорієнтація, збудження, сонливість, запаморочення, шум у вухах і непритомність, а також рідкісні випадки діареї або поодинокі конвульсії.

Були зареєстровані анафілактоїдні реакції при прийомі терапевтичних доз НПЗЗ, які також

можуть виникати в разі передозування.

### *Лікування*

Пацієнти повинні отримувати симптоматичне лікування та лікування, що підтримує життєво важливі функції після передозування НПЗЗ. Спеціального антидоту не існує. Діаліз не призводить до істотного видалення кеторолаку з крові через високе зв'язування з білками.

Якщо передозування, здатне викликати токсичність, виявляється протягом першої години, можна використовувати активоване вугілля або промивання шлунка в якості терапії дорослих пацієнтів при загрозі життю.

Крім того, слід забезпечити відповідний діурез. Також слід проводити моніторинг функції печінки і нирок, пацієнт повинен перебувати під наглядом протягом принаймні 4 годин після прийому такої кількості препарату, яка може викликати токсичність. При виникненні повторних або тривалих судом слід використовувати діазепам. Також можливе застосування інших терапевтичних заходів залежно від клінічного стану пацієнта.

### ***Побічні реакції.***

#### Постмаркетинговий період

Наступні небажані ефекти можуть виникати у пацієнтів, які отримують внутрішньовенно кеторолак; частота невідома, оскільки це були добровільні повідомлення з популяції невизначеного розміру.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Найчастіше спостережувані побічні явища мають шлунково-кишковий характер. Може виникати пептична виразка, виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальні, особливо у людей літнього віку. Повідомляли про нудоту, блювання, діарею, запор, диспепсію, біль/дискомфорт в животі, мелену, блювоту кров'ю, стоматит, виразковий стоматит, відрижку, метеоризм, езофагіт, виразку шлунково-кишкового тракту, ректальні кровотечі, панкреатит, сухість у роті, відчуття переповнення шлунка, загострення виразкового коліту і хвороби Крона. Рідше спостерігався гастрит.

*Інфекції.* Асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з існуючими аутоімунними порушеннями, такими як СЧВ, змішані захворювання сполучної тканини), з такими симптомами як скутість м'язів шиї, головний біль, нудота, блювота, гарячка або дезорієнтація.

*З боку крові та лімфатичної системи.* Тромбоцитопенія. Крім того, спостерігаються пурпура, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія і гемолітична анемія.

*З боку імунної системи.* Анафілаксія, анафілактоїдні реакції, подібні до анафілаксії анафілактоїдні реакції, які можуть мати летальний наслідок; реакції гіперчутливості, такі як бронхоспазм, припливи, висип, гіпотонія, набряк гортані.

Такі реакції можливі в осіб з ангіоневротичним набряком, бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад, з астмою або поліпами в носі).

*Порушення метаболізму і харчування.* Анорексія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

*Психічні розлади.* Патологічне мислення, депресія, безсоння, занепокоєння, нервозність, психотичні реакції, незвичайні сни, галюцинації, ейфорія, порушення здатності до концентрації, сонливість.

Спостерігалися сплутаність свідомості і збудження.

*З боку нервової системи.* Головний біль, запаморочення, судоми, парестезії, гіперкінезія, зміна відчуття смаку.

*З боку органів зору.* Розлади зору, нечіткість зору, неврит зорового нерва.

*З боку органів слуху.* Відчуття постійного шуму у вухах, втрата слуху, запаморочення.

*З боку нирок та сечовивідної системи.* Гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, затримка сечі, олігурія, гемолітико-уремічний синдром, біль у боці (з або без крові в сечі, з або без азотемії). Також, як і для інших інгібіторів синтезу простагландину, повідомляли про ознаки ниркової недостатності, включаючи, але не обмежуючись, підвищення рівня креатиніну і калію на тлі застосування кеторолаку, які можуть виникнути після внутрішньовенного введення однієї дози препарату.

*З боку серця.* Серцебиття, брадикардія, серцева недостатність.

*З боку судинної системи.* Гіпертензія, гіпотензія, гематоми, припливи, блідість, кровотечі післяопераційних ран.

За результатами клінічних та епідеміологічних досліджень, застосування коксибів та деяких НПЗЗ (особливо у великих дозах) може бути пов'язано з невеликим збільшенням ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при лікуванні з використанням кеторолаку не було виявлено збільшення частоти тромботичних явищ, таких як інфаркт міокарда, проте даних недостатньо, щоб виключити такий ризик при використанні кеторолаку.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз.* Жіноче безпліддя.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.* Астма, задишка, набряк легенів. Крім того, спостерігалася носова кровотеча.

*Гепатобіліарні порушення.* Гепатит, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірних тканин.* Екسفоліативний дерматит, макулопапульозний висип, свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк, пітливість, бульозний дерматит, включаючи синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко).

Крім того, спостерігалися поліморфна еритема і підвищена світлочутливість шкіри.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.* Міалгія, функціональні розлади.

*Загальні порушення та ускладнення у місці введення препарату.* Надмірна спрага, астения, набряки, реакції і біль у місці ін'єкції, гарячка, біль у грудях.

Також відзначалися нездужання, підвищена стомлюваність і збільшення маси тіла.

*Лабораторні дослідження.* Подовжений час кровотечі, підвищений рівень сечовини в сироватці крові, підвищений рівень креатиніну, порушення функціональних проб печінки.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Амбіт® не слід змішувати в одному шприці з наступними лікарськими засобами: морфіну сульфат, петидину гідрохлорид, прометазину гідрохлорид, гідроксизину гідрохлорид, оскільки кеторолак випаде в осад.

Амбіт® сумісний з фізіологічним розчином, розчином декстрази 5 %, розчином Рінгера, розчином Рінгера лактату, розчином Плазмаліту.

Сумісність кеторолаку з іншими лікарськими засобами невідома.

**Упаковка.** По 1 мл в ампулі. По 10 ампул у блістері; по 1 блістеру у пачці. По 5 ампул у блістері; по 1 або 2 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

**Дата останнього перегляду.** 30.10.2023.