

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
КЕТОРОЛАК-ЛУБНИФАРМ, розчин для ін'єкцій 30 мг/мл по 1 мл в ампулах
МНН — Ketorolac

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Проблема лікування післяопераційного болю залишається актуальною як в нашій країні, так і за кордоном. В одному з найбільш великих досліджень (близько 20000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні больові відчуття середньої інтенсивності були відзначені в 29,7% (26,4–33%) випадків, високої інтенсивності — в 10,9% (8,4–13,4%) випадків.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

1. У порівняльному дослідженні кеторолаку (60 мг за введення) з ацетамінофеном (2 г за введення), проведеному у дорослих пацієнтів після хірургічних операцій, оцінювалася задоволеність післяопераційним знеболенням і його ефективністю. Потреба в додатковому введенні препарату була однаковою (в середньому у 15 % пацієнтів), в той же час скарги на нудоту в групі кеторолаку були рідше (11,9% проти 16,7%). Оцінка задоволеності знеболенням також була вища в групі кеторолаку ($8,33 \pm 1,9$ в порівнянні з $7,72 \pm 2,4$) у зв'язку з більш тривалим анальгетичним ефектом. Також відзначені ризики, пов'язані з можливим розвитком печінкової дисфункції у пацієнтів, які отримують ацетамінофен, особливо у осіб, що зловживають алкоголем.

2. В одне з досліджень було включено 627 пацієнтів з гострим болем або рецидивом хронічного болю, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в багатопрофільному стаціонарі швидкої медичної допомоги. В якості препаратів порівняння були використані кеторолак (30 мг), диклофенак натрію (50 мг), парацетамол (1000 мг) і комбінований препарат, що містить метамізол натрію (500 мг). Найбільш виражений і швидкий знеболюючий ефект відчули пацієнти, яким був призначений кеторолак. При цьому частка пацієнтів, що приймали кеторолак, у яких були виявлені побічні реакції у вигляді алергії, склала всього 12,3%, що було нижче, ніж у комбінованого препарату і диклофенаку натрію.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомо чи будуть відрізнятися результати лікування у пацієнтів різних расових приналежностей.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Можливість запобігання
Шлунково-кишкові	Шлунково-кишкові кровотечі (ШКК)	Ризик несприятливих подій,

кровотечі, виразки та перфорація.	продовжують залишатися одним з серйозних ускладнень різних захворювань шлунково-кишкового тракту, а також є наслідком патології інших органів і систем, що ускладнює своєчасну діагностику і лікування. Пептичні (ті що мають відношення до шлунку) виразки з або без прориву трапляються зрідка. Ризик збільшується у пацієнтів з віком, і є вищим у пацієнтів похилого віку. Високий ризик, якщо траплялися випадки токсичної дії ліків на шлунково кишковий тракт, та у пацієнтів з підозрою на прорив або з діагнозом прорив шлунково-кишкового тракту. Ризик підвищується також при тривалому прийомі декскетопрофену.	може бути мінімізований, наступними заходами: - приймайте найменшу ефективну дозу; - обмежте тривалість лікування; - приймайте ліки після їжі. - уникайте інших ліків, які можуть спричинити ураження шлунково-кишкового тракту; - лікар, може призначити разом з КЕТОРОЛАК-ЛУБНИФАРМ захисні препарати такі як анти секреторні препарати або інгібітори протонної помпи; - у разі будь якого дискомфорту у ділянці живота терміново зверніться до лікаря.
Кровотеча / пригнічення функції тромбоцитів.	Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів та може подовжувати час кровотечі.	Ризик несприятливих подій, може бути мінімізований, наступними заходами: - Не призначати кеторолак пацієнтам з порушеннями коагуляції; - Пацієнти, які вже приймають антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолаку трометамол; - Слід пильно спостерігати за станом пацієнтів, які приймають інші засоби, що негативно впливають на гемостаз, при введенні кеторолаку трометамолу.
Артеріальні тромбоемболічні ускладнення.	Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може асоціюватися з незначним підвищенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не	Ризик несприятливих подій, може бути мінімізований, наступними заходами: - необхідно зважувати доцільність призначення кеторолаку перед початком тривалого лікування пацієнтів групи ризику щодо розвитку серцево-

	можна виключити такий ризик і для кеторолаку.	судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курців); - слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого проміжку часу.
Затримка рідини, набряки.	Повідомлялося про затримку рідини та набряк під час застосування кеторолаку.	КЕТОРОЛАК-ЛУБНИФАРМ слід призначати з обережністю пацієнтам із серцевою декомпенсацією, артеріальною гіпертензією або подібними станами.
Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні / анафілактоїдні реакції та бронхоспазм у людей, хворих на астму.	Будь-який медикамент може викликати алергічну реакцію. Це індивідуальна особливість організму, яка виникає при попаданні в організм якогось компонента препарату. При цьому неприємна симптоматика часто виникає не відразу, а лише при повторному введенні або споживанні медикаментів. В організмі відбувається сенсibilізація і синтез антитіл у проміжок між прийомом двох доз препарату. Іноді алергія виникає абсолютно несподівано – після першого ж використання лікарського засобу. Наслідки можуть бути різноманітними: від незначних шкірних висипань, свербіжжю, які купіруються відміною даного препарату та використанням антигістамінних ЛЗ до тяжких алергічних реакцій, що несуть загрозу для життя людини та вимагають негайної госпіталізації.	Ризик розвитку важких реакцій може бути зменшений відмовою від застосування КЕТОРОЛАК-ЛУБНИФАРМ у пацієнтів, що мали подібні алергічні прояви на будь-який інший нестероїдний протизапальний засіб або на допоміжні речовини препарату. При перших проявах шкірного висипу, ураженні слизових оболонок або інших проявах гіперчутливості прийом препарату слід негайно припинити та звернутись до лікаря.
Нефротоксичність.	Головною причиною токсичної дії кеторолаку трометамолу та інших НПЗЗ на нирки є блокада ЦОГ (цилооксигенази), що провокує зниження синтезу простагландинів, які в свою чергу є вазодилатуючими (судинорозширювальними) агентами	Ризик несприятливих подій, може бути мінімізований, наступними заходами: - приймайте найменшу ефективну дозу; - обмежте тривалість лікування;

	<p>і сприяють оптимальній циркуляції крові в нирках. Отже, відбувається спазм судин та погіршення кровопостачання тканин нирок, яке і сприяє виникненню цілого каскаду ниркових патологічних процесів.</p>	<p>- приймайте достатньо води під час лікування; - уникайте інших ліків, які можуть спричинити нефротоксичність.</p>
<p>Важкі печінкові реакції, такі як жовтяниця і гепатит.</p>	<p>Були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит.</p>	<p>Ризик несприятливих подій, може бути мінімізований, наступними заходами: - при розладах функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості прийом ліків слід проводити під суворим наглядом лікаря; - приймайте найменшу ефективну дозу; - обмежте тривалість лікування; - уникайте інших ліків, які можуть спричинити ураження печінки. - кеторолак слід відмінити у випадку появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).</p>
<p>Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.</p>	<p>У зв'язку з застосуванням НПЗЗ в дуже рідкісних випадках були повідомлення про серйозні реакції шкіри, такі як злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла).</p>	<p>При перших проявах шкірного висипу, ураженні слизових оболонок або інших проявах гіперчутливості до компонентів КЕТОРОЛАКУ-ЛУБНИФАРМ прийом слід негайно припинити та звернутись до лікаря.</p>
<p>Взаємодія з метотрексатом, літєм, такролімусом, серцевими глікозидами.</p>	<p>Відомо, що НПЗЗ при одночасному застосуванні з метотрексатом можуть послабити функцію нирок, знизивши таким чином кліренс метотрексату, можливе збільшення його токсичності. Відомо, що при взаємодії НПЗЗ з літєм можлива інгібіція ниркового</p>	<p>Перед застосуванням препарату необхідно порадитися з лікарем, якщо пацієнт застосовує метотрексат, літій, такролімус, серцеві глікозиди. Дані лікарські засоби в</p>

	<p>кліренсу літію, збільшення концентрації літію в плазмі та токсичності літію. НПЗЗ збільшують ризик нефротоксичності. Відомо, що НПЗЗ можуть посилювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації та підвищувати плазмові рівні серцевих глікозидів при одночасному застосуванні з останніми.</p>	<p>комбінації з кеторолаком слід призначати з обережністю.</p>
<p>Застосування у період вагітності або годування груддю.</p>	<p>Доведено, що кеторолак долає плацентарний бар'єр і потрапляє також в організм плода. Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність і/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик спонтанного аборту, серцевих аномалій та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцевих аномалій збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості терапії. Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до більш частішої втрати заплідненої яйцеклітини до імплантації і переривання вагітності після імплантації, а також збільшує ризик смертності ембріона і плода. Крім того, були отримані повідомлення про більш частий розвиток різних аномалій, в тому числі серцево-судинних аномалій, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів в період органогенезу. Під час вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть</p>	<p>Не застосовувати кеторолак під час всієї вагітності та під час пологів, а також у період годування груддю.</p>

	<p>спричинити у плода: кардіопульмональну токсичність (з передчасним закриттям <i>ductus arteriosus</i> і легеневою гіпертензією); порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком <i>oligohydramnion</i> (зменшення кількості амніотичної рідини). В кінці вагітності для матері та новонародженого ці ліки можуть: продовжити час кровотечі через антиагрегантну дію, яка може проявитися навіть у разі застосування дуже малих доз; інгібувати скорочення матки, що може призвести до затримки пологів або затяжних пологів. Кеторолак у низькій кількості проникає у грудне молоко</p>	
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Вплив на фертильність.	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 запліднення або обстежуються у зв'язку з безпліддям, слід припинити застосування кеторолаку.
Очні ефекти	При застосуванні кеторолаку можливо нечасто: порушення зору, нечіткість зорового сприйняття. З невідомою частотою спостерігався неврит зорового нерва.
Асептичний менінгіт у людей із СЧВ та змішаними захворюваннями сполучної тканини.	У пацієнтів із системним червоним вовчаком та різними змішаними захворюваннями сполучної тканини підвищується ризик розвитку асептичного менінгіту.
Агранулоцитоз, апластична анемія та гемолітична анемія.	З невідомою частотою при прийомі кеторолаку спостерігалася: апластична анемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз.

ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Використання у дітей віком до 16 років.	Препарат не слід застосовувати дітям віком до 16 років.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу наявна інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про те, як застосовувати препарат, про ризики і рекомендації щодо їх мінімізації.

Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутні заплановані заходи у післяреєстраційному періоді.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія ПУР	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	10.08.2021	<u>Важливі ідентифіковані ризики</u> <i>Застосування у період вагітності або годування груддю.</i> <u>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</u> Застосування кеторолаку трометамолу протипоказане у період вагітності, під час переймів та пологів через відомі ефекти НПЗЗ на серцево-судинну систему плода. <u>Вагітність.</u> Безпека застосування у період вагітності не доведена. Доведено, що кеторолак долає плацентарний бар'єр і потрапляє також в організм плода. У зв'язку з цим кеторолаку трометамол протипоказаний у період вагітності та під час пологів.	

		<p>Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик спонтанного аборту, серцевих аномалій та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцевих аномалій збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості терапії. Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до частішої втрати заплідненої яйцеклітини до імплантації і переривання вагітності після імплантації, а також збільшує ризик летальності ембріона і плода. Крім того, були отримані повідомлення про більш частий розвиток різних аномалій, у тому числі серцево-судинних аномалій, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу. У період вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити у плода:</p> <ul style="list-style-type: none">- кардіопульмональну токсичність (з передчасним закриттям <i>ductus arteriosus</i> і легеневою гіпертензією);- порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком <i>oligohydramnion</i> (зменшенням кількості амніотичної рідини). <p>Наприкінці вагітності для матері та новонародженого ці ліки можуть:</p> <ul style="list-style-type: none">- продовжити час кровотечі через антиагрегантну дію, яка може проявитися навіть у разі застосування дуже малих доз;- інгібувати скорочення матки, що може призвести до затримки пологів або затяжних пологів. <p>Тому застосування кеторолаку протипоказано під час всієї вагітності. <i>Годування груддю.</i> Кеторолак у низькій кількості проникає у</p>	
--	--	--	--

		грудне молоко, тому лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю.	
2.0	07.10.2022	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики</u> <i>Застосування у період вагітності або годування груддю.</i> <u>Внесення інформації в інструкцію для медичного застосування:</u> Застосування кеторолаку трометамолу протипоказане у період вагітності, під час переймів та пологів через відомі ефекти НПЗЗ на серцево-судинну систему плода. <u>Вагітність.</u> Безпека застосування у період вагітності не доведена. Доведено, що кеторолак долає плацентарний бар'єр і потрапляє також в організм плода. У зв'язку з цим кеторолаку трометамол протипоказаний у період вагітності та під час пологів. Інгібування синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик спонтанного аборту, серцевих аномалій та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцевих аномалій збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик зростає зі збільшенням дози і тривалості терапії. Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до частішої втрати заплідненої яйцеклітини до імплантації і переривання вагітності після імплантації, а також збільшує ризик летальності ембріона і плода. Крім того, були отримані повідомлення про більш частий розвиток різних аномалій, у тому числі серцево-судинних аномалій, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування кеторолаку трометамолу може спричинити олігогідрамніон</p>	<p>Рекомендації комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) на підставі оцінки аналізу Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ) для НПЗЗ</p> <p>Посилання: https://www.dec.gov.ua/materials/zvit-pro-zasidannya-koordynacziynoyi-grupy-z-procedury-vzayemnogo-vyznannya-ta-decentralizovanoyi-procedury-dlya-lyudyny-cmdh-shho-vidbulosya-19-20-lypnya-2022-roku-2/</p>

		<p>внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути у найближчий час після початку лікування та зазвичай є оборотною після припинення лікування. У період вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити у плода:</p> <ul style="list-style-type: none">кардіопульмональну токсичність (з передчасним закриттям <i>ductus arteriosus</i> і легеневою гіпертензією);порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком <i>oligohydramnion</i> (зменшення кількості амніотичної рідини) (див. вище). <p>Наприкінці вагітності для матері та новонародженого ці ліки можуть:</p> <ul style="list-style-type: none">продовжити час кровотечі через антиагрегантну дію, яка може проявитися навіть у разі застосування дуже малих доз;інгібувати скорочення матки, що може призвести до затримки пологів або зтяжних пологів. <p>Тому застосування кеторолаку протипоказано під час всієї вагітності.</p> <p><i>Годування груддю.</i></p> <p>Кеторолак у низькій кількості проникає у грудне молоко, тому лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю.</p>	
--	--	---	--