ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕОСПАСТИЛ®

(NEOSPASTIL)

Склад:

діючі речовини: кеторолаку трометамін, пітофенону гідрохлорид, фенпіверинію бромід;

1 мл розчину містить: кеторолаку трометаміну 15 мг, пітофенону гідрохлориду 5 мг, фенпіверинію броміду 0,05 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, пропіленгліколь, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, злегка жовтувата або злегка зеленувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками.

Код АТХ A03D A02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Неоспастил® — комбінований лікарський засіб, який належить до групи спазмолітичних засобів у комбінації з анальгетиками. До його складу входять три діючі речовини: ненаркотичний анальгетик кеторолаку трометамін, міотропний спазмолітичний засіб пітофенону гідрохлорид і холіноблокуючий засіб фенпіверинію бромід.

Кеторолак — нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), інгібітор циклооксигенази (ЦОГ)-1 та ЦОГ-2, похідний піролізинкарбонової кислоти, який чинить виражену анальгезуючу дію. Механізм дії кеторолаку (як й інших НПЗЗ) зрозумілий не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометаміну пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамін не має седативних або анксіолітичних властивостей. Не є опіоїдом, тому не впливає на опіатні рецептори.

Максимальний анальгетичний ефект кеторолаку досягається протягом 2–3 годин. Цей ефект не має статистично значущих відмінностей у рамках рекомендованого діапазону дозування. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає в тривалості

анальгезії. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Фенпіверинію бромід чинить помірну гангліоблокуючу і холінолітичну дію, пригнічує тонус і моторику гладкої мускулатури шлунка, кишечнику, жовчних і сечовивідних шляхів.

Пітофенону гідрохлорид чинить папаверіноподібну дію з вираженою спазмолітичною активністю щодо гладкої мускулатури.

Поєднання трьох компонентів лікарського засобу призводить до взаємного посилення їхньої фармакодинамічної дії, що проявляється полегшенням болю, розслабленням гладких м'язів, зниженням температури тіла.

Клінічні дослідження

Для лікарського засобу Неоспастил® проведено опорне проспективне багатоцентрове рандомізоване порівняльне клінічне дослідження II/III фази у паралельних групах, KPF07-T. Метою цього дослідження була оцінка ефективності та безпеки застосування лікарського засобу Неоспастил® у порівнянні з кеторолаку трометаміном у пацієнтів з больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого таза. У дослідженні було рандомізовано 424 пацієнти. Пацієнтам з рівнем болю в стані спокою 4–8 балів включно за 11-бальною цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) в першу добу лікування досліджувані лікарські засоби призначали у формі розчину для ін'єкцій внутрішньом'язово (по 1 ампулі тричі впродовж доби кожні 8 годин). З 2 доби пацієнтам призначали досліджувані лікарські засоби для прийому всередину, якщо, зокрема, рівень болю при рухах становив 4–6 балів за ЦРШ або 7 балів, якщо при цьому в стані спокою рівень болю не перевищував 6 балів за 11-бальною ЦРШ. Досліджувані лікарські засоби призначали по 1 таблетці 4 рази на добу впродовж 24 годин з подальшим переходом на прийом за потреби. Загальна тривалість досліджуваного лікування у випробуванні KPF07-T не перевищувала 5 діб.

Доведено переважаючу ефективність лікарського засобу Неоспастил®, розчину для ін'єкцій, порівняно з кеторолаку трометаміном у формі розчину для ін'єкцій у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого таза як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими показниками ефективності (вторинними кінцевими точками), зокрема:

- Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год застосування лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій, в основній групі (Неоспастил®) становила 68,9 %, а в контрольній групі (кеторолаку трометамін) – 36,2 % ($p < 0,001$).

- Медіана часу до помітного та виразного зменшення інтенсивності болю в стані спокою з моменту застосування першої дози лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій в основній групі становила 25 хвилин та 55 хвилин відповідно, а в контрольній групі – 34 хвилини та 64 хвилини відповідно ($p < 0,001$).

- Медіана площі під кривою (AUC) інтенсивності болю за ЦРШ у стані спокою протягом терапії ін'єкційною формою лікарського засобу була статистично значуще меншою в основній групі (Неоспастил®) – 64,38 порівняно з контрольною групою (кеторолаку трометамін) – 72,5 ($p < 0,001$). У русі цей показник становив 77,25 та 90,13 відповідно ($p < 0,001$).

- Медіана суми різниць інтенсивності болю в стані спокою порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після прийому лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій була

статистично значуще меншою в основній групі (Неоспастил®) – (-17,5) порівняно з контрольною групою (кеторолаку трометамін) – -13,0 ($p < 0,001$). При рухах цей показник становив -20,5 та -16,5 відповідно ($p < 0,001$).

- Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 24 годин застосування лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій з урахуванням прийому інших анальгетиків, становила 84,0 % в основній групі (Неоспастил®) і 16,7 % в контрольній групі (кеторолаку трометамін) ($p < 0,001$).

Фармакокінетика

Неоспастил®

У здорових добровольців після внутрішньом'язового введення лікарського засобу Неоспастил® максимальні концентрації фенпіверинію та пітофенону в плазмі досягалися через 0,75 години, а кеторолаку – через 1,33 години.

Таблиця 1

AUC_{0-t} та C_{max} кеторолаку, фенпіверинію та пітофенону після одноразового внутрішньом'язового введення 2 мл лікарського засобу Неоспастил® (середнє ± СВ)

Діюча речовина	**AUC_{0-t}, нг·год/мл**	**C_{max}, нг/мл**
Кеторолак	9571 ± 2504	1726 ± 387,4
Фенпівериній	2,201 ± 0,354	0,734 ± 0,166
Пітофенон	40,38 ± 14,18	22,48 ± 11,72
AUC_{0-t} — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» (від нуля до останнього відбору крові); C_{max} — максимальна концентрація в плазмі крові; СВ — стандартне відхилення.		

У здорових добровольців після внутрішньом'язового введення лікарського засобу Неоспастил® період напіввиведення кеторолаку, фенпіверинію та пітофенону становив 5,71 ± 0,65 год, 4,44 ± 1,60 год та 2,25 ± 2,65 год відповідно. Фармакокінетичні профілі кеторолаку, фенпіверинію та пітофенону зменшувалися мультиекспоненційно.

Кеторолаку трометамін

Кеторолаку трометамін є рацемічною сумішшю [-] S та [ ] R-енантіомерних форм, при цьому анальгетична активність обумовлена S-формою. Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко та повністю абсорбується. Середня максимальна плазмова концентрація 2,2 мкг/мл досягається в середньому через 50 хв після введення разової дози 30 мг.

Лінійна фармакокінетика

У дорослих після внутрішньом'язового введення кеторолаку трометаміну в рекомендованих діапазонах дозування кліренс рацемату не змінюється. Це вказує на те, що фармакокінетика кеторолаку трометаміну у дорослих після одноразового або багаторазових внутрішньом'язових введень є лінійною. При більш високих рекомендованих дозах спостерігається пропорційне підвищення концентрацій вільного та зв'язаного рацемату.

Кеторолак погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Кеторолак проникає через плаценту і в невеликих кількостях — у грудне молоко. В плазмі крові понад 99 % кеторолаку зв'язано з білками в межах широкого діапазону концентрацій.

Таблиця 2

Приблизні середні фармакокінетичні параметри кеторолаку після внутрішньом’язового введення (середнє ± СВ)

Фармакокінетичні параметри (одиниці)	**15 мг**	**30 мг**	**60 мг**
Біодоступність (ступінь)	100 %		
T_{max}[1] (хв)	33 ± 21*	44 ± 29	33 ± 21*
C_{max}[2] (мкг/мл) (одноразове введення)	1,14 ± 0,32*	2,42 ± 0,69	4,55 ± 1,27*
C_{max} (мкг/мл) (в рівноважному стані при застосуванні 4 рази на добу)	1,56 ± 0,44*	3,11 ± 0,87*	Не застосовується[#]
C_{min}[3] (мкг/мл) (в рівноважному стані при застосуванні 4 рази на добу)	0,47 ± 0,13*	0,93 ± 0,26*	Не застосовується
C_{avg}[4] (мкг/мл) (в рівноважному стані при застосуванні 4 рази на добу)	0,94 ± 0,29*	1,88 ± 0,59*	Не застосовується
V_{β}[5] (л/кг)	0,175 ± 0,039		

[1] Час досягнення максимальної плазмової концентрації.

[2] Максимальна концентрація у плазмі крові.

[3] Мінімальна концентрація у плазмі крові.

[4] Середня концентрація у плазмі крові.

[5] Об’єм розподілу.

* Середнє значення було змодельоване з використанням показників плазмової концентрації, а стандартне відхилення було змодельоване з використанням відсоткового коефіцієнта варіації значень C_{max} та T_{max}.

[#] Не застосовується, тому що показники фармакокінетики за такої схеми застосування не досліджували.

СВ — стандартне відхилення.

Метаболізм

Кеторолаку трометамін значною мірою метаболізується в печінці. Продуктами метаболізму є гідроксильовані та кон’юговані форми похідних лікарського засобу. Продукти метаболізму та деяка частина незміненого засобу виводяться із сечею.

Екскреція

Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів є нирковий. Приблизно 92 % введеної дози визначається в сечі: приблизно 40 % — у вигляді метаболітів та 60 % — у вигляді незміненого кеторолаку. Приблизно 6 % дози виводиться з калом. В дослідженні з одноразовим введенням кеторолаку в дозі 10 мг було продемонстровано, що S-енантіомер виводиться вдвічі

швидше за R-енантіомер, а кліренс не залежить від способу введення. Це означає, що співвідношення плазмових концентрації S-енантіомера/R-енантіомера після введення кожної наступної дози зменшується з часом. Відмінності між S- та R-формами в організмі людини незначні або відсутні.

Період напіввиведення S-енантіомера кеторолаку трометаміну становить приблизно 2,5 год, а R-енантіомера — 5 годин. В інших дослідженнях повідомлялося, що період напіввиведення рацемату становить 5–6 год.

Накопичення

Введення здоровим добровольцям кеторолаку трометаміну внутрішньовенно болюсно кожні 6 годин протягом 5 днів не продемонструвало суттєвої різниці між показниками C_{max} в 1-й і на 5-й день. Мінімальні рівні в середньому становили 0,29 мкг/мл в день 1 та 0,55 мкг/мл на день 6. Рівноважний стан був досягнутий після четвертої дози. Накопичення кеторолаку трометаміну у пацієнтів окремих груп (пацієнти літнього віку, діти, пацієнти з нирковою недостатністю або захворюваннями печінки) не досліджували.

Фармакокінетика у пацієнтів окремих груп

Пацієнти літнього віку

За даними, отриманими тільки після одноразового введення, період напіввиведення рацемату кеторолаку трометаміну збільшувався з 5 до 7 годин у літніх пацієнтів (65–78 років) порівняно з молодими здоровими добровольцями (24–35 років).

Діти

Фармакокінетичні дані щодо внутрішньом’язового введення кеторолаку трометаміну дітям відсутні.

Ниркова недостатність

За даними, отриманими тільки після одноразового введення лікарського засобу, період напіввиведення кеторолаку трометаміну у пацієнтів з порушеннями функції нирок становить 6–19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку трометаміну у літніх пацієнтів та пацієнтів з порушенням функції нирок майже немає. У пацієнтів із захворюванням нирок значення $AUC_{0-\infty}$ кожного з енантіомерів підвищується майже на 100 % порівняно зі здоровими добровольцями. Об’єм розподілу подвоюється для S-енантіомера та збільшується на $^1/_5$ для R-енантіомера. Збільшення об’єму розподілу кеторолаку трометаміну вказує на збільшення незв’язаної фракції.

Печінкова недостатність

Значення періоду напіввиведення, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} у 7 пацієнтів із захворюванням печінки суттєво не відрізнялися від показників у здорових добровольців.

Фенпіверинію бромід

Фармакокінетика фенпіверинію окремо не вивчалась.

Пітофенону гідрохлорид

Фармакокінетика пітофенону окремо не вивчалась.

Клінічні характеристики

Показання

Для короткочасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому:

- при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова коліка, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова коліка, спазми шлунка і кишечнику, спастична дискінезія жовчних шляхів;

- після хірургічних втручань та діагностичних процедур на вісцеральних органах черевної порожнини та малого таза.

Протипоказання

Застереження: не застосовувати лікарський засіб при легкому або хронічному болю.

- Підвищена чутливість до кеторолаку, фенпіверинію, пітофенону або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;

- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі;

- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив’янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);

- бронхіальна астма в анамнезі;

- повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм;

- застосування як анальгезуючого засобу перед і під час оперативного втручання, при маніпуляціях на коронарних судинах;

- застосування пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі, та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500–5000 одиниць кожні 12 годин);

- тяжка серцева недостатність;

- тяжка печінкова недостатність;

- помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л);

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

- одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;

- гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об’єму рідини;

- застосування пацієнтам, які перебувають на інтенсивній діуретичній терапії;

- перейми та пологи;

- гіперплазія передміхурової залози II і III ступеня;

- атонія жовчного і сечового міхура;

- тахіаритмія;

- колаптоїдний стан;

- закритокутова глаукома;

- непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон;

- введення лікарського засобу епідурально або інтратекально;

- лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Взаємодія препарату Неоспастил® з іншими лікарськими засобами обумовлена вмістом кеторолаку трометаміну. Кеторолак у значній мірі зв’язується з білками плазми крові (в середньому на 99,2 %). Кеторолак не змінює фармакокінетику інших засобів через індукцію або інгібування ферментів.

Кеторолаку трометамін не впливає на зв’язування *дигоксину* з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* показують, 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 в плазмі крові. Дигоксин, варфарин, ібупрофен, напроксен, піроксикам, ацетамінофен, фенітоїн і толбутамід у терапевтичних концентраціях не змінюють зв’язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові. Одночасне застосування кеторолаку та профілактичне застосування гепарину у невеликих дозах (2500–5000 ОД за 12 годин) широко не вивчено, але може бути пов’язане з підвищеним ризиком кровотечі. Пацієнтам, які застосовують антикоагулянти або застосовують гепарин у малих дозах, не можна вводити кеторолак.

Оскільки кеторолак є сильнодіючим засобом і вміст його в плазмі незначний, малоймовірно, що він може суттєво витісняти інші лікарські засоби зі зв’язків з білками плазми крові.

Лікарські засоби, які протипоказано застосовувати разом із лікарським засобом Неоспастил®

Ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ. При застосуванні з ацетилсаліциловою кислотою

зв’язування кеторолаку з білками плазми крові зменшується, хоча кліренс вільного кеторолаку не змінюється. Клінічне значення такої взаємодії невідоме, хоча, як і при прийомі інших НПЗЗ, протипоказано одночасно застосовувати кеторолаку трометамін та ацетилсаліцилову кислоту через потенційне підвищення частоти виникнення побічних явищ.

Антикоагулянти. При одночасному застосуванні з антикоагулянтами можливе посилення кровотеч. Одночасне застосування з антикоагулянтами (такими як варфарин) протипоказано.

Літій. Протипоказано одночасне застосування НПЗЗ і препаратів літію, оскільки можлива інгібіція ниркового кліренсу літію, збільшення концентрації літію в плазмі та токсичності літію.

Пробенецид. Супутній прийом кеторолаку трометаміну і пробенециду призводив до зниження кліренсу кеторолаку, значного підвищення його плазмових рівнів і подовження періоду напіввиведення. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду протипоказане.

Окспентифілін. Одночасне застосування не рекомендується у зв’язку з підвищеним ризиком крововиливів.

Міфепристон. Після застосування міфепристону протягом 8–12 днів не слід застосовувати НПЗЗ, оскільки вони можуть послаблювати ефекти міфепристону.

Пентоксифілін. Одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пентоксифіліну підвищує ризик появи кровотечі.

Лікарські засоби, які в комбінації з лікарським засобом Неоспастил® слід застосовувати з обережністю

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Існує підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі при одночасному застосуванні СІЗЗС та НПЗЗ.
Слід дотримуватися обережності при їх одночасному застосуванні.

Метотрексат. Оскільки НПЗЗ можуть зменшувати кліренс метотрексату, можливе збільшення токсичності останнього.

Діуретики. У деяких пацієнтів кеторолак може зменшувати натрійуретичну дію фуросеміду й тіазидів. Під час супутньої терапії із застосуванням НПЗЗ за станом пацієнта слід уважно спостерігати щодо появи ознак ниркової недостатності, а також для того, щоб упевнитися в ефективності діуретичних засобів (див. розділ «Особливості застосування»). 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.

Антигіпертензивні засоби. При одночасному застосуванні з кеторолаком дія цих лікарських засобів слабшає. Кеторолак та інші НПЗЗ можуть знизити антигіпертензивну дію бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину-II, а також збільшити ризик порушення функції нирок; особливо це стосується пацієнтів зі зниженим об’ємом крові або пацієнтів літнього віку. Тому цю комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом, і необхідно періодично контролювати функцію нирок

після початку та закінчення супутньої терапії, зокрема при застосуванні діуретиків та інгібіторів АПФ.

Серцеві глікозиди. НПЗЗ можуть погіршувати перебіг серцевої недостатності, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації та підвищувати плазмові рівні серцевих глікозидів при одночасному застосуванні з останніми.

Тромболітичні засоби. Одночасний прийом з НПЗЗ збільшує ризик кровотечі.

Хоча дослідження не вказують на значну взаємодію кеторолаку з варфарином або гепарином, одночасне застосування кеторолаку з препаратами, що впливають на гемостаз, включаючи дози антикоагулянтів (варфарин), низькі дози гепарину для профілактики (2500-5000 ОД кожні 12 годин) та декстрани, може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі.

Циклоспорин. Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, протипоказано одночасне застосування циклоспорину через підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

Такролімус. НПЗЗ можуть збільшити ризик нефротоксичності.

Опіоїдні анальгетики. Посилюється ефект опіоїдних анальгетиків, що дає змогу зменшувати дозу останніх при знеболюванні.

Хінолони. Пацієнти, які приймають хіноліни, можуть мати підвищений ризик виникнення судом.

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

Протисудомні засоби. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення судом під час одночасного застосування кеторолаку трометаміну та протисудомних засобів (фенітоїну, карбамазепіну).

Психотропні засоби. При одночасному застосуванні кеторолаку і психотропних засобів (флуоксетину, тіотексену, алпразоламу) повідомлялось про виникнення галюцинацій.

Недеполяризуючі міорелаксанти

Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку трометамолу і міорелаксантів не проводили. НПЗЗ можуть зменшити виведення баклофену (збільшується ризик токсичності). 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 індукції або інгібування ферментів.

Протидіабетичні засоби. НПЗЗ можуть посилити дію похідних сульфонілсечовини.

Препарати, що містять часник, цибулю, гінго дволопатеве, можуть посилювати ефект кеторолаку та підвищувати ризик розвитку геморагічних ускладнень.

При одночасному застосуванні лікарського засобу Неоспастил® з препаратами *хініну* можливе підсилення антихолінергічного ефекту.

Пероральний прийом таблеток кеторолаку після прийому їжі з високим вмістом жирів призводив до затримки та зниження пікової концентрації кеторолаку приблизно на 1 годину. Антациди не впливали на ступінь абсорбції.

Особливості застосування

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Під час застосування ін'єкційної форми не слід змішувати лікарський засіб в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

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

Протипоказано одночасне застосування лікарського засобу Неоспастил® та НПЗЗ, а також селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (див. розділ «Протипоказання»).

Комбіноване застосування кеторолаку трометамолу внутрішньом'язово та перорально дорослим пацієнтам не має перевищувати 2 дні.

При лікуванні пацієнтів із серцевою, нирковою або печінковою недостатністю, які приймають діуретики, або пацієнтів з гіповолемією після хірургічного втручання необхідно проводити ретельний контроль діурезу та функцій нирок.

Застосування пацієнтам літнього віку

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) застосування НПЗЗ частіше викликає небажані побічні реакції, особливо кровотечу і перфорацію шлунково-кишкового тракту, у т. ч. з летальним наслідком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Збільшення такого роду ризику, пов'язаного з віком, характерне при застосуванні всіх НПЗЗ. У порівнянні з пацієнтами молодшого віку, у цих пацієнтів збільшений період напіввиведення з плазми і знижений кліренс в плазмі. Тому літнім пацієнтам не рекомендується призначати Неоспастил® в добовій дозі, що перевищує 60 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Діюча речовина лікарського засобу Неоспастил® кеторолаку трометамін може спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують кеторолаку трометамін, у будь-який час після симптомів-передвісників або без них і можуть мати летальний наслідок. Ризик появи серйозних з клінічної точки зору шлунково-кишкових кровотеч є дозозалежним.
Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії. Крім наявності в анамнезі виразкової хвороби, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія НПЗЗ, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я загалом. В таких випадках слід ретельно зважити необхідність комбінувати НПЗЗ з гастропротекторами, наприклад з мізопростолом або інгібітором протонного насоса. Більшість спонтанних повідомлень про небажані явища з боку травного тракту стосувалися пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, тому при лікуванні такої категорії хворих необхідна особлива увага, а при виникненні підозри на побічні реакції лікарський засіб слід відмінити. Пацієнтам групи ризику слід

призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗЗ. Пацієнти (особливо літнього віку) з діагностованими порушеннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в анамнезі, повинні повідомляти про кожен абдомінальний симптом (особливо кровотечі шлунково-кишкового тракту). На згадані симптоми важливо звернути посилену увагу на початку лікування.

Якщо у пацієнта, який приймає кеторолак, діагностується кровотеча або виразка шлунково-кишкового тракту, застосування препарату слід припинити.

Слід з обережністю застосовувати НПЗЗ пацієнтам з хворобою Крона та виразковим колітом в анамнезі через можливість погіршення перебігу захворювання.

Застосування НПЗЗ, включаючи кеторолак, може бути пов’язано з підвищеним ризиком неспроможності шлунково-кишкового анастомозу. Рекомендується ретельний медичний нагляд та обережність при застосуванні кеторолаку після операцій на шлунково-кишковому тракті.

Анафілактичні (схожі на анафілактичні) реакції. Анафілактичні (схожі на анафілактичні) реакції (такі як анафілаксія, бронхоспазм, почервоніння, висипання, артеріальна гіпотензія, набряк гортані та ангіоневротичний набряк) можуть з’явитися як у пацієнтів з раніше виявленою чутливістю до аспірину, інших НПЗЗ або до кеторолаку для внутрішньовенного введення, так і у тих, у кого раніше реакції підвищеної чутливості не спостерігалися. Такі реакції можливі у осіб із ангіоневротичним набряком, бронхоспастичними реакціями в анамнезі (наприклад із астмою) або поліпами у носі. Ці анафілактичні реакції можуть бути летальними. Тому пацієнтам із астмою в анамнезі та пацієнтам з повним або частковим синдромом носових поліпів, ангіоневротичним набряком або бронхоспазмом кеторолак застосовувати протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Гематологічні ефекти. При супутньому застосуванні препаратів кеторолаку трометаміну у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, може підвищуватися ризик виникнення кровотечі. Хоча детальних досліджень одночасного застосування кеторолаку та гепарину в профілактичних низьких дозах (2500–5000 ОД кожні 12 годин) не проводили, підвищеного ризику появи кровотечі при такому режимі не можна виключити. Пацієнти, які вже застосовують антикоагулянти або які потребують введення низьких доз гепарину, не повинні отримувати кеторолаку трометамін. При введенні препаратів кеторолаку трометаміну слід пильно спостерігати за станом пацієнтів, які застосовують інші засоби, що негативно впливають на гемостаз. Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. У пацієнтів з нормальним гемостазом тривалість кровотечі збільшується, але не перевищує меж норми — від 2 до 11 хвилин. На відміну від пролонгованої дії внаслідок прийому ацетилсаліцилової кислоти, після відміни кеторолаку функція тромбоцитів повертається до норми протягом 24–48 годин. Пацієнтам, яким робили операцію з високим ризиком кровотечі або неповним гемостазом, препарати кеторолаку трометаміну застосовувати протипоказано. 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 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 літніх пацієнтів. Кеторолаку трометамін не є анестетиком і не має седативних або анксіолітичних властивостей.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок (див. «Протипоказання»). Як й інші НПЗЗ, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може проявляти токсичний вплив на

нирки (наприклад: гломерулярний нефрит, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз нирок, нефротичний синдром, гостра ниркова недостатність), тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або із захворюваннями нирок в анамнезі. До групи ризику належать пацієнти з порушенням функції нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку.Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів, у яких внаслідок хвороби можливе зменшення об'єму крові і/або кров'яного потоку в нирках, де простагландини відіграють важливу роль у збереженні перфузії. У таких пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити дозозалежне гальмування синтезу простагландинів і ниркову недостатність.

Кеторолак може підвищити рівень сечовини, креатиніну і іонів калію в сироватці; відхилення від норми спостерігаються навіть після введення однієї дози. Після припинення терапії НПЗЗ стан пацієнтів зазвичай нормалізується.

Пацієнти з менш вираженим порушенням ниркової функції повинні отримувати нижчі дози кеторолаку (не більше 60 мг на добу внутрішньом'язово). За станом нирок таких пацієнтів необхідно ретельно спостерігати. Перед початком лікування препаратом пацієнти мають бути добре гідратовані. У пацієнтів, яким робили гемодіаліз, кліренс кеторолаку зменшувався приблизно наполовину від нормального, а термінальний період напіввиведення збільшувався майже втричі.

У зв'язку з тим, що і літній вік (> 65 років), і порушення функції нирок вимагають зменшення добової дози лікарського засобу, а також з огляду на відсутність клінічних даних щодо фармакокінетики препарату в цій популяції застосовувати препарат пацієнтам літнього віку з порушенням функції нирок слід тільки після ретельної оцінки користі та ризику, асоційованих з такою терапією.

Вплив на серцево-судинну систему та судини головного мозку. За станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або з незначною і помірною серцевою недостатністю в анамнезі необхідно пильно спостерігати. Застосування лікарського засобу Неоспастил® пацієнтам із захворюваннями серця (аритмії, ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність) потребує особливої обережності й контролю з боку лікаря.

Щоб мінімізувати потенційний ризик розвитку побічних кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід призначати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого

можливого проміжку часу. Препарати кеторолаку трометаміну можна призначати пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або судин головного мозку тільки після ретельного обмірковування всіх переваг та недоліків такого лікування. Так само необхідно зважувати доцільність призначення препаратів кеторолаку перед початком тривалого лікування пацієнтів групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, а також курців).

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 можна виключити такий ризик і для кеторолаку.

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, існує ризик розвитку повторного інфаркту

міокарда при застосуванні НПЗЗ впродовж першого тижня лікування. Слід уникати застосування ін'єкційних засобів, що містять кеторолаку трометамін, пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, крім випадків, коли очікувана користь від препарату переважить ризик розвитку рецидиву серцево-судинного тромбозу. Якщо лікарський засіб, що містить кеторолаку трометамін, застосовується пацієнтам з нещодавнім інфарктом міокарда, пацієнт має бути під ретельним наглядом щодо проявів серцевої ішемії.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки. Препарати кеторолаку трометаміну слід з обережністю призначати пацієнтам із порушенням функції печінки або із захворюваннями печінки в анамнезі. Значні підвищення (більше ніж втричі за норму) активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у сироватці крові спостерігалися у менше 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи жовтяницю та летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, у деяких випадках — летальні. Препарати кеторолаку слід відміняти у разі появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів (наприклад, еозинофілія, висипання).

Респіраторна система. Слід контролювати стан пацієнта у зв'язку з імовірністю розвитку бронхоспазму.

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 розлади. Були повідомлення про серйозні реакції з боку шкіри, такі як ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та синдром Лаєлла. Найвищий ризик цих реакцій виникає на початку курсу лікування. Пацієнтам слід припинити лікування препаратом при першій появі висипань, ураженні слизових оболонок чи інших проявах гіперчутливості.

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Гіперплазія передміхурової залози. З обережністю застосовувати при гіперплазії передміхурової залози I ступеня, оскільки антихолінергічна дія препарату може спричинити затримку сечі у схильних пацієнтів. У разі появи симптомів утрудненого сечовипускання застосування слід припинити.

Нервова система та органи зору. Застосування лікарського засобу Неоспастил® пацієнтам із глаукомою або міастенією гравіс потребує особливої обережності й контролю з боку лікаря. При тривалому застосуванні лікарського засобу його холінолітичний ефект може призвести до запаморочення або порушення акомодації.

Вплив на фертильність. Жінкам, які не можуть завагітніти і у зв'язку з цим проходять обстеження, застосування препаратів кеторолаку трометаміну слід відмінити. Жінкам зі зниженою здатністю до запліднення слід уникати застосування лікарського засобу.

Допоміжні речовини. При застосуванні лікарського засобу у максимальній добовій дозі

найбільша доза пропіленгліколю, яку може отримати пацієнт, не перевищує 50 мг/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Через відомий вплив нестероїдних протизапальних засобів на серцево-судинну систему плода лікарські засоби, що містять кеторолак, протипоказано застосовувати під час вагітності (особливо у III триместрі).

Вагітність.

Безпека застосування під час вагітності не доведена. Доведено, що кеторолак долає плацентарний бар'єр і потрапляє також в організм плода. У зв'язку з цим кеторолаку трометамол протипоказаний в період вагітності та під час пологів.

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 частої 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.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування кеторолаку трометамолу може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування. Крім того, були повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі, більшість з яких були оборотними після припинення лікування.

Також під час вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити у плода:

- кардіопульмональну токсичність (з передчасним звуженням/закриттям *ductus arteriosus* (артеріальної протоки) і легеневою гіпертензією);

- порушення функції нирок, які можуть прогресувати до ниркової недостатності з розвитком *oligohydramnion* (зменшенням кількості амніотичної рідини) (див. вище)..

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.

Тому застосування кеторолаку протипоказано під час всієї вагітності.

Якщо вагітна, все ж таки, приймала препарат, слід розглянути допологовий моніторинг

олігогідрамніону після впливу кеторолаку протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Прийом кеторолаку слід припинити.

Годування груддю.

Кеторолак у низькій кількості проникає у грудне молоко, тому Неоспастил протипоказаний у період годування груддю.

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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб може знижувати психофізичні можливості пацієнтів та негативно впливати на діяльність, яка вимагає підвищеної уваги, координації рухів і швидкого реагування (наприклад, керування автотранспортом, робота з механізмами, робота на висоті). У деяких пацієнтів при застосуванні лікарських засобів, що містять кеторолаку трометамін, може виникнути запаморочення, сонливість, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія. Якщо у пацієнта спостерігаються ці або інші подібні побічні ефекти, він не повинен керувати автотранспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару.

Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, а максимальне знеболювання настає через 1–2 години. Загалом середня тривалість анальгезії становить 8–12 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Імовірність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарський засіб протипоказано вводити епідурально або інтраспінально.

Перед ін'єкцією рекомендовано нагріти ампулу з лікарським засобом до температури тіла.

Дорослі

При спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів

Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1–2 мл (15–30 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8 годин. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні.

Для послаблення вісцерального болю після хірургічних втручань та діагностичних процедур

на вісцеральних органах черевної порожнини та малого таза

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 мл (15 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) з наступним введенням по 1–2 мл (15–30 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8–12 годин у разі необхідності. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні.

Інші рекомендації щодо застосування дорослим

Загальна добова доза у перерахунку на кеторолаку трометамін не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю і масою тіла менше 50 кг. Для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину та інших). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних лікарських засобів. Для пацієнтів, які парентерально отримують Неоспастил® і яких переводять на пероральний прийом таблеток Неоспастил®, загальна комбінована добова доза не повинна перевищувати 90 мг кеторолаку трометаміну (60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок і з масою тіла менше 50 кг), а в той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не повинна перевищувати 40 мг кеторолаку трометаміну. Максимальна тривалість лікування, яке передбачає перехід з ін'єкційної лікарської форми на пероральну, не повинна перевищувати 5 днів (при цьому максимальна тривалість лікування ін'єкційною формою не має перевищувати 2 доби). На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком понад 65 років рекомендовано призначати найнижче значення діапазону дозування. Загальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг (у перерахунку на кеторолаку трометамін).

Пацієнти із порушенням функції нирок. Кеторолак протипоказаний при порушенні функції нирок помірного та тяжкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не більше 60 мг у перерахунку на кеторолаку трометамін/добу внутрішньом'язово).

Діти

Лікарський засіб протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Передозування

Симптоми: загальмований стан, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-кишкова кровотеча, артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома. Можуть спостерігатися також холінолітичні прояви. Повідомлялося про розвиток анафілактоїдних реакцій.

Лікування. Припинити застосування лікарського засобу. Терапія симптоматична та підтримуюча. Специфічний антидот відсутній. Використання форсованого діурезу, підлуговування сечі, гемодіалізу або переливання крові може бути неефективним через високе зв'язування кеторолаку з білками плазми крові.

Побічні реакції

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, зміна відчуття смаку, анорексія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше — метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у пацієнтів літнього віку), блювання кров'ю, гастрит, пептична виразка, панкреатит, мелена, кровотеча з прямої кишки, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко — порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ.

Психічні розлади: порушення мислення, депресія, безсоння, тривога, дратівливість, нервозність,

психотичні реакції, аномальні сновидіння, галюцинації, ейфорія, зниження здатності до концентрації

уваги, ступор, сплутаність свідомості.

Порушення з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, судоми, парестезії, гіперкінези,

зміни смаку.

З боку органів чуття: порушення зору, порушення акомодації, кон'юнктивіт, ретробульбарний неврит, шум у вухах, втрата слуху.

З боку опорно-рухового апарату: міалгія, функціональні порушення.

З боку сечовидільної системи: сильний біль в місці проекції нирок, часте сечовипускання, олігурія, поліурія, анурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, інтерстиційний нефрит, папілярний некроз, гемолітичний уремічний синдром, нефротичний синдром (рідко).

З боку серцево-судинної системи: блідість, припливи, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, серцева недостатність, артеріальна гіпер- або гіпотензія, набряки. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах і протягом тривалого часу, може асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи крові: пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, анемія (апластична, гемолітична), можливе виникнення крововиливів під шкіру, гематом, носової

З боку органів дихання: бронхоспазм, задишка, астма, набряк легень.

З боку статевої системи: безпліддя (у жінок).

З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні

реакції, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, макулопапульозні та мокнучі висипання.

Алергічні реакції: анафілактичні реакції, кропив'янка, бронхоспазм, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, задишка, артеріальна гіпотензія, припливи, ексфоліативний дерматит, бульозний дерматит. Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших НПЗЗ. Вони також можуть спостерігатися в осіб з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, бронхоспастичної реактивності (наприклад, астма та поліпи в носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть бути летальними.

З боку організму загалом: астенія, набряки, біль й інфільтрат у місці введення, підвищення температури тіла, підвищена пітливість, збільшення маси тіла.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 ºС до 8 ºС.

Допускається зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С не більше 6 місяців, після чого препарат не застосовувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність

Лікарський засіб не слід змішувати в малих ємностях (наприклад в одному шприці) з сульфатом морфіну, гідрохлоридом петидину, прометазину або гідроксизину, оскільки один із його компонентів – кеторолак – може випасти в осад.

Упаковка

По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові

упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.