

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АСПРІКС

ASPRIX

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 флакон містить кеторолаку трометаміну 0,63 г

(1 доза містить 15,75 мг кеторолаку трометаміну);

допоміжні речовини: декспантенол, калію дигідрофосфат, натрію гідроксид, динатрію едетат (трилон Б), метилпарабен (метилпарагідрооксibenзоат) (Е 218), вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина жовтого кольору зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Протизапальні та протиревматичні засоби. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Лікарський засіб АСПРІКС містить кеторолак – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП). Кеторолак являє собою анагетик, який інгібує фермент циклооксигеназу (ЦОГ), ранній компонент каскаду арахідонової кислоти, що призводить до зниження синтезу простагландинів, тромбосанів та простагліну.

Кеторолак є потужним інгібітором синтезу простагландинів *in vitro*. Концентрації кеторолаку, які були досягнуті під час терапії, спричиняли ефекти *in vivo*. Простагландини підвищують чутливість аферентних нервів та посилюють дію брадикініну, стимулюючи біль, у моделях на тваринах. Простагландини є медіаторами запалення. Оскільки кеторолак є інгібітором синтезу простагландинів, механізм його дії може бути зумовлений зниженням рівня простагландинів у периферичних тканинах.

Фармакокінетика.

Періоди напіврозпаду при інтраназальному та внутрішньом'язовому введенні кеторолаку схожі. Біодоступність кеторолаку у дозі 31,5 мг при інтраназальному введенні становить приблизно 60 % порівняно з внутрішньом'язовим (див. таблицю).

Фармакокінетичні параметри кеторолаку після внутрішньом'язового та інтраназального введення.

Кеторолак	C _{max} (СВ) нг/мл	t _{max} (діапазон) години	AUC _{0-∞} (СВ) нг · год/мл	T _{1/2} (СВ) години
Внутрішньом'язово 30 мг (1,0 мл розчину 30 мг/мл)	2382,2 (432,7)	0,75 (0,25-1,03)	11152,8 (4260,1)	4,80 (1,18)

Інтраназально 31,5 мг (2 x 100 мкл 15 % розчину)	1805,8 (882,8)	0,75 (0,50-2,00)	7477,3 (3654,4)	5,24 (1,33)
Внутрішньом'язово 15 мг (0,5 мл розчину 30 мг/мл)	1163,4 (279,9)	0,75 (0,25-1,50)	5196,3 (2076,7)	5,00 (1,72)

$C_{\max}$ – максимальна концентрація в плазмі крові; $t_{\max}$ – час досягнення максимальної плазматичної концентрації; $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою «концентрація-час»; $T_{1/2}$ – період напіврозпаду; СВ – стандартне відхилення.

Абсорбція.

У дослідженні, у якому кеторолак (31,5 мг) вводили інтраназально здоровим добровольцям 4 рази на добу протягом 5 днів, показники $C_{\max}$, $T_{\max}$ та AUC після останньої дози були порівнянні з результатами, отриманими при дослідженні з одноразовим введенням. Накопичення кеторолаку в особливих груп пацієнтів, таких як пацієнти літнього віку, діти, пацієнти з нирковою недостатністю або із захворюваннями печінки, не вивчалось.

Розподіл.

Сцинтиграфічна оцінка розподілу кеторолаку після інтраназального дозування показала, що більша частина кеторолаку локалізується в порожнині носа та глотки, менше 20 % локалізується у стравоході та шлунку і нульова або незначна кількість – у легенях (< 0,5 %).

Середній очевидний об'єм ($V\beta$) кеторолаку після повного розподілу становив приблизно 13 л. Цей параметр був визначений за даними одноразового введення. Рацемат кеторолаку показав високу здатність зв'язуватися з білками плазми крові (99,2 %). Проте концентрації в плазмі крові понад 10 мкг/мл займатимуть приблизно 5 % ділянок зв'язування альбуміну.

Таким чином, незв'язана частина для кожного енантіомера буде постійною протягом терапевтичного діапазону. Однак зниження альбуміну в сироватці крові призведе до підвищення концентрації вільного препарату.

Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну та толбутаміду не впливають на зв'язування кеторолаку з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* показали, що при терапевтичних концентраціях саліцилату (300 мг/мл) зв'язування кеторолаку знижується приблизно на 99,2-97,5 %, що є можливим дворазовим збільшенням рівня незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Дослідження *in vitro* показали, що при досягненні концентрації кеторолаку у плазмі крові 5-10 мкг/мл та зв'язуванні варфарину з білками плазми крові концентрація кеторолаку незначно знижується (99,3 % порівняно з 99,5 %).

Кеторолак виділяється у грудне молоко.

Метаболізм.

Кеторолак значною мірою метаболізується в печінці. Продуктами метаболізму є гідроксильовані і кон'юговані форми вихідного лікарського засобу. Продукти метаболізму і деяка кількість незміненого лікарського засобу виводяться із сечею. У дослідженнях на тваринах та за участю людей немає доказів того, що кеторолак індукуює або інгібує печінкові ферменти, здатні метаболізувати себе або інші лікарські засоби.

Екскреція.

Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів є нирковий. Приблизно 92 % введеної дози визначається у сечі: 40 % – у вигляді метаболітів та 60 % – у вигляді незміненого кеторолаку. Приблизно 6 % дози виводиться з калом. У дослідженні одноразової дози кеторолаку 10 мг ($n = 9$) було продемонстровано, що S-енантіомер виводиться вдвічі швидше за R-енантіомер, а кліренс не залежить від способу введення. Це означає, що співвідношення плазмових концентрацій S-енантіомера/R-енантіомера після кожної дози зменшується з часом. Відмінності між S- та R-формами в організмі людини незначні або відсутні.

Період напіввиведення S-енантіомера кеторолаку становить приблизно 2,5 години ($CV \pm 0,4$), а R-енантіомера – 5 годин ($CV \pm 1,7$). В інших дослідженнях повідомлялося, що період напіввиведення рацемату становить 5-6 годин.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

При одноразовому інтраназальному введенні кеторолаку (31,5 мг) було проведено порівняльне дослідження фармакокінетичних показників у пацієнтів віком ≥ 65 років та пацієнтів віком < 65 років. Вплив кеторолаку був збільшений на 23 % у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з пацієнтами віком < 65 років. Після дозування літнім і дорослим молодшим пацієнтам на 0,75 години спостерігалися пікові концентрації 2028 нг/мл та 1840 нг/мл відповідно. У літніх пацієнтів спостерігався більший кінцевий період напіввиведення порівняно з дорослими молодшими пацієнтами (4,5 години проти 3,3 години відповідно).

Расова приналежність.

Фармакологічних відмінностей у пацієнтів, які належать до різних рас, виявлено не було.

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення препарату, середній період напіввиведення кеторолаку у пацієнтів із порушеннями функції нирок становить 6-19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку у літніх пацієнтів та пацієнтів із порушеннями функції нирок майже немає ($r = 0,5$).

У пацієнтів із захворюваннями нирок значення AUC_{∞} 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 вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Відношення AUC_{∞} енантіомерів кеторолаку у здорових добровольців та пацієнтів залишилося схожим, що вказує на неселективну екскрецію енантіомерів у пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями.

Алергічний риніт.

Порівняння фармакокінетики кеторолаку у пацієнтів з алергічним ринітом з даними

попереднього дослідження на здорових добровольцях не показало відмінностей, які б мали клінічний вплив на рівень безпеки та ефективності застосування кеторолаку.

Дослідження взаємодії лікарських засобів.

Ацетилсаліцилова кислота.

При застосуванні НПЗП з ацетилсаліциловою кислотою ступінь їх зв'язування з білками плазми крові знижувався, хоча кліренс незв'язаної форми НПЗП не змінювався. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші назальні лікарські засоби.

Було проведено дослідження за участю пацієнтів зі симптоматичним алергічним ринітом для оцінки впливу препаратів для назального застосування на основі оксиметазоліну гідрохлориду та флутиказону пропіонату на фармакокінетику кеторолаку.

Пробенецид.

Одночасне застосування перорального кеторолаку та пробенециду призвело до зниження кліренсу й об'єму розподілу кеторолаку та значного підвищення його концентрації у плазмі крові (загальний AUC збільшився майже у 3 рази - з 5,4 мкг/год/мл до 17,8 мкг/год/мл), кінцевий період напіввиведення підвищився майже у 2 рази - з 6,6 години до 15,1 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування болю (до 5 днів) помірної та помірно сильної інтенсивності, який вимагає знеболення на опіоїдному рівні.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кеторолаку (анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) або до будь-якого компонента препарату;
- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація;
- бронхіальна астма, кропив'янка або інші алергічні реакції в анамнезі, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП (через можливість виникнення тяжких, іноді летальних, анафілактичних реакцій);
- не застосовують як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;

- не застосовують впродовж післяопераційного періоду на тлі аортокоронарного шунтування;
- тяжка ниркова недостатність або ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- не застосовують при переймах та пологах (через гальмівний вплив на синтез простагландинів кеторолак може негативно вплинути на кровообіг плода та інгібувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик виникнення маткової кровотечі);
- пацієнти з підозрюваною або підтвердженою цереброваскулярною кровотечею, геморагічним діатезом, включаючи порушення згортання крові та високий ризик кровотечі;
- одночасне застосування з пробенецидом;
- одночасне застосування з пентоксифіліном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що впливають на гемостаз.

Кеторолак та антикоагулянти, такі як варфарин, виявляють синергічний ефект на кровотечу. Одночасне застосування кеторолаку та антикоагулянтів підвищує ризик виникнення серйозної кровотечі порівняно із застосуванням кожного з цих препаратів окремо.

Серотонін, який вивільняється тромбоцитами, відіграє важливу роль у гемостазі. Дослідження типу «випадок-контроль» та когортні епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування лікарських засобів, які перешкоджають зворотному захопленню серотоніну, та НПЗП підвищує ризик виникнення кровотечі більше, ніж застосування НПЗП у вигляді монотерапії.

При одночасному застосуванні кеторолаку та пентоксифіліну існує підвищений ризик кровотечі.

Слід здійснювати моніторинг пацієнтів, які одночасно застосовують кеторолак та антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромбоцитарні препарати (наприклад, ацетилсаліцилову кислоту), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (I33CH) на предмет виникнення кровотечі (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота.

Контрольовані клінічні дослідження показали, що одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти у дозі, яка виявляє знеболювальний ефект, не зумовлює жодного більшого терапевтичного ефекту, ніж застосування НПЗП окремо. У клінічному дослідженні одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти супроводжувалося значним підвищенням частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту порівняно із застосуванням НПЗП окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування кеторолаку та ацетилсаліцилової кислоти у знеболюючих дозах через підвищений ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості

застосування»). Не можна застосовувати кеторолак замість ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та β-блокатори.

НПЗП можуть зменшувати гіпотензивну дію інгібіторів АПФ, БРА та β-блокаторів (включаючи пропранолол).

Одночасне застосування НПЗП з інгібіторами АПФ або БРА у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів зі зневодненням (у тому числі внаслідок терапії діуретиками), а також у пацієнтів із порушеннями роботи нирок може призвести до порушення функції нирок, у тому числі до гострої ниркової недостатності. Ці ефекти є зазвичай оборотними.

При одночасному застосуванні кеторолаку та інгібіторів АПФ, БРА або β-адреноблокаторів слід здійснювати моніторинг артеріального тиску, щоб переконатися у досягненні необхідного рівня артеріального тиску.

При одночасному застосуванні кеторолаку та інгібіторів АПФ або БРА у пацієнтів літнього віку та у осіб зі зневодненням або порушеннями функції нирок слід здійснювати моніторинг на предмет виникнення ознак порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час одночасного застосування цих лікарських засобів пацієнтам слід вживати належну кількість рідини. На початку одночасного застосування цих препаратів та періодично після цього слід проводити оцінку функції нирок.

Діуретики.

Клінічні дослідження, а також постмаркетингові спостереження показали, що у деяких пацієнтів НПЗП можуть знижувати натрійуретичну дію петльових діуретиків (наприклад, фуросеміду) та тіазидних діуретиків. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні лікарського засобу АСПРІКС з діуретиками слід спостерігати за пацієнтами на предмет появи ознак ниркової недостатності, додатково переконуючись в ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин.

Повідомлялося, що одночасне застосування кеторолаку з дигоксином призводить до підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові та подовження періоду його напіввиведення.

Під час одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з дигоксином слід здійснювати моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

Літій.

НПЗП спричиняли підвищення рівня літію у плазмі крові та зниження ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію підвищувалася на 15 %, а нирковий кліренс знижувався приблизно на 20 %. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні лікарського засобу АСПРІКС із препаратами літію слід здійснювати моніторинг ознак токсичної дії літію на пацієнтів.

Метотрексат.

Одночасне застосування НПЗП та метотрексату може призводити до підвищення ризику токсичності метотрексату (наприклад, нейтропенії, тромбоцитопенії, порушення функції нирок).

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з метотрексатом слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет токсичності метотрексату.

Циклоспорин.

Одночасне застосування кеторолаку з циклоспорином може підвищувати рівень нефротоксичності останнього.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з циклоспорином слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет ознак порушення функції нирок.

НПЗП та саліцилати.

Одночасне застосування кеторолаку з іншими НПЗП або саліцилатами (наприклад, дифлунізал та салсалат) підвищує ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту з незначним підвищенням ефективності або без підвищення взагалі (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кеторолаку з іншими НПЗП або саліцилатами не рекомендується.

Пеметрексед.

Одночасне застосування кеторолаку та пеметрекседу може підвищувати ризик пов'язаної із застосуванням пеметрекседу мієлосупресії і токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт (див. інструкцію для медичного застосування пеметрекседу).

При одночасному застосуванні кеторолаку та пеметрекседу пацієнтам із порушеннями функції нирок, кліренс креатиніну в яких коливається від 45 мл/хв до 79 мл/хв, слід контролювати ознаки мієлосупресії і токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт.

Слід уникати застосування НПЗП з коротким періодом напіввиведення (наприклад, диклофенак та індометацин) протягом 2 днів до і після, а також у день застосування пеметрекседу.

У разі відсутності даних щодо потенційної взаємодії між пеметрекседом та НПЗП з тривалішим періодом напіввиведення (наприклад, мелоксикам і набуметон) пацієнтам, які застосовують ці НПЗП, слід припинити їх застосування щонайменше за 5 днів до застосування пеметрекседу, у день застосування пеметрекседу та у наступні 2 дні після його застосування.

Пробенецид.

Супутній прийом кеторолаку та пробенециду призводить до підвищення його плазмових рівнів і періоду напіввиведення.

Одночасне застосування кеторолаку і пробенециду протипоказане.

Протиєпілептичні препарати.

Повідомлялося про поодинокі спорадичні випадки судом протягом одночасного застосування кеторолаку та протиєпілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін).

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з протиєпілептичними препаратами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення судом.

Психотропні засоби.

При одночасному застосуванні кеторолаку та психотропних засобів (флуоксетин, тіотексен, алпразолам) повідомлялося про виникнення галюцинацій.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС із психотропними засобами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення галюцинацій.

Неполяризуючі міорелаксанти.

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки можливої взаємодії кеторолаку та неполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку і міорелаксантів не проводилось.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з неполяризуючими міорелаксантами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення апное.

Особливості застосування.

Кардіоваскулярні та тромботичні ефекти.

Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗП тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. Виходячи з наявних даних, неясно, чи ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень є подібним для всіх НПЗП. Відносно підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗП, відбувається як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнення, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з відомим серцево-судинним захворюванням або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень через підвищену частоту цих факторів та захворювань на початковому рівні. У деяких обсерваційних дослідженнях було встановлено, що цей підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень з'являвся вже на перших тижнях лікування. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігали при застосуванні препарату у вищих дозах.

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗП, слід використовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Лікарі та пацієнти мають уважно спостерігати за розвитком таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів з боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтів про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно вжити у разі їх виникнення.

Прямі докази того, що одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти зменшує підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП, відсутні. Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та НПЗП, такого як кеторолак, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Стан після хірургічної операції з аортокоронарного шунтування.

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗП для контролювання болю в перші 10–14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗП при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда.

У процесі обсерваційних досліджень, проведених Датським національним реєстром, було продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗП у період після інфаркту міокарда, перебували під підвищеним ризиком повторного інфаркту, летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, та летального наслідку з будь-якої причини, починаючи з першого тижня лікування. У тій самій групі серед пацієнтів, які застосовували НПЗП, частота летального наслідку у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗП. Хоча абсолютна кількість летальних наслідків зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних наслідків у пацієнтів, які застосовували НПЗП, зберігається.

Слід уникати застосування лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, слід здійснювати моніторинг пацієнта на предмет появи ознак ішемії серця.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Препарат протипоказаний пацієнтам з активною пептичною виразкою та/або шлунково-кишковою кровотечею та пацієнтам з недавніми шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»). Кеторолак може спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту, включаючи запалення, кровотечу, виразку та перфорацію стравоходу, шлунку, кишечника, які можуть бути летальними. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують препарат, у будь-який час (із симптомами-передвісниками або без них). Тільки у одного з п'яти пацієнтів, які застосовували НПЗП, виникли серйозні симптоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є симптоматичними. Виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сильна кровотеча або перфорація виникали приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лікування НПЗП впродовж 3–6 місяців, та приблизно у 2–4 % пацієнтів, які отримували лікування НПЗП впродовж одного року. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації.

Пацієнти з раніше перенесеною виразковою хворобою та/або шлунково-кишковою кровотечею, які отримували лікування НПЗП, мали більш ніж у 10 разів підвищений ризик виникнення

шлунково-кишкової кровотечі на відміну від пацієнтів, які не мали такого фактора ризику. Іншими факторами, які підвищують ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі, є більш тривала терапія НПЗП, одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, ацетилсаліцилової кислоти, антикоагулянтів або СІЗЗС, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому. Більшість спонтанних звітів про летальні випадки через захворювання шлунково-кишкового тракту стосувалися літніх або ослаблених пацієнтів молодшого віку. Пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та/або коагулопатією мають підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Стратегія мінімізації ризиків з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які застосовують НПЗП:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу кеторолаку протягом найкоротшого можливого періоду;
- уникати застосування більш ніж одного НПЗП одночасно;
- пацієнтам із групи ризику, для яких очікувана користь не перевищує ризик виникнення кровотечі, призначити альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗП (препарат протипоказаний пацієнтам з активною шлунково-кишковою кровотечею);
- постійно спостерігати за ознаками та симптомами утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗП;
- при виникненні порушень з боку шлунково-кишкового тракту негайно відмінити препарат;
- пацієнти, які застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних захворювань, повинні перебувати під постійним наглядом лікаря через ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі;
- з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона) в анамнезі через ризик їх загострення.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Значні підвищення АЛТ та АСТ (більше ніж у 3 рази за норму) в сироватці крові спостерігалися в контрольованих клінічних дослідженнях менше ніж у 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність.

Підвищення показників АЛТ та АСТ (менше ніж у 3 рази за норму) спостерігалось у 15 % пацієнтів, які застосовували НПЗП, у тому числі кеторолак.

Пацієнти повинні бути проінформовані про можливі ознаки та симптоми гепатотоксичності (наприклад, нудота, втома, млявість, діарея, свербіж, жовтяниця, біль у правому підребер'ї та симптоми грипу). Застосування кеторолаку відмінюють у разі появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів, таких як еозинофілія, висипання.

Артеріальна гіпертензія.

Застосування НПЗП, у тому числі кеторолаку, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або погіршення вже існуючої артеріальної гіпертензії, і у кожному випадку можливе підвищення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, діуретики групи тіазидів або петльові діуретичні засоби, може спостерігатися порушення відповіді на ці

лікарські засоби при застосуванні НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцева недостатність та набряки.

Результати спільного мета-аналізу «Trialists' Collaboration» та результати рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗП продемонстрували приблизно двократне підвищення випадків госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗП, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

У дослідженні Датського національного реєстру у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗП підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗП, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування кеторолаку може послаблювати серцево-судинні ефекти декількох лікарських засобів, що застосовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати застосування лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик порушення серцевої недостатності. Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід здійснювати моніторинг ознак порушення серцевої недостатності.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Кеторолак та його метаболіти виводяться переважно нирками. Пацієнти зі зниженим кліренсом креатиніну матимуть знижений кліренс препарату. Лікарський засіб АСПРІКС протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Нефротоксичність.

Тривале застосування НПЗП призводило до медулярного некрозу нирок та інших ушкоджень нирок.

Нефротоксичність спостерігалася також у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтриманні ниркової перфузії відіграють ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗП може спричиняти залежне від дози зменшення продукування простагландинів та, як наслідок, – зменшення ниркового кровотоку, що може спричиняти виражену декомпенсацію функції нирок. До групи підвищеного ризику розвитку цих реакцій належать пацієнти, які мають порушення функції нирок, зневоднення, гіповолемію, серцеву недостатність, дисфункцію печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, БРА, а також пацієнти літнього віку. Припинення застосування препарату зазвичай супроводжується поверненням до стану, що спостерігався до початку лікування.

У контрольованих клінічних дослідженнях інформація про застосування кеторолаку пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок відсутня. Вплив кеторолаку на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Перед початком застосування лікарського засобу АСПРІКС слід відкоригувати зневоднення або гіповолемією, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування лікарського засобу АСПРІКС слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів на предмет появи ознак порушення функції нирок.

Гіперкаліємія.

Випадки підвищення концентрації калію в сироватці крові, у тому числі гіперкаліємія, були зареєстровані при застосуванні НПЗП, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти були пов'язані з гіпоренімічно-гіпоальдостеронічним станом.

Анафілактичні реакції.

Застосування кеторолаку було пов'язане з розвитком анафілактичних реакцій у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до кеторолаку або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. При виникненні анафілактичної реакції необхідно звернутися за медичною допомогою.

Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Частина пацієнтів з бронхіальною астмою може мати аспіринову астму, що може включати хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм; непереносимість ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗП. Оскільки перехресна реактивність між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗП була зареєстрована у таких чутливих до ацетилсаліцилової кислоти пацієнтів, застосування лікарського засобу АСПРІКС протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам із вже існуючою бронхіальною астмою (без відомої чутливості до ацетилсаліцилової кислоти) слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

Серйозні шкірні реакції.

Кеторолак може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, що може бути летальним. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів.

Пацієнтів необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та про необхідність припинення застосування лікарського засобу АСПРІКС при першій

появі висипання на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Кеторолак протипоказаний пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗП (див. розділ «Протипоказання»).

Передчасне закриття артеріальної протоки плода.

Кеторолак може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки, тому слід уникати застосування препарату вагітним жінкам починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр вагітності) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гематологічна токсичність.

У пацієнтів, які застосовували НПЗП, були зареєстровані випадки анемії. Це може бути зумовлено прихованою або значною втратою крові, затримкою рідини або ефектом на еритропоез, який ще повністю не описано. Якщо у пацієнта при застосуванні кеторолаку наявні будь-які ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту. Протипоказано застосування кеторолаку пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Кеторолак може підвищувати ризик виникнення кровотечі. Такі супутні фактори, як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, антиагрегантів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), СІЗЗС та СІЗЗН, можуть підвищувати цей ризик. Слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дослідження одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 ОД кожні 12 годин), варфарину та декстрану не проводилися, тому такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Оскільки дані подібних досліджень відсутні, необхідно оцінити співвідношення користі та ризиків та застосовувати таку супутню терапію пацієнтам з особливою обережністю. За станом пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що негативно впливають на гемостаз, при застосуванні кеторолаку слід пильно спостерігати. Серйозні побічні реакції, пов'язані з виникненням кровотечі, частіше зустрічались у пацієнтів, які застосовували кеторолак, на відміну від тих, які застосовували плацебо. Клінічні дослідження та досвід постмаркетингової терапії кеторолаком (внутрішньом'язове та внутрішньовенне введення) свідчать про післяопераційні гематоми та появу кровотечі у рані при періопераційному застосуванні. Тому застосовувати лікарський засіб АСПРІКС у післяопераційному періоді необхідно з обережністю, особливо пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення кровотечі.

Маскування запалення та підвищеної температури.

Фармакологічна активність кеторолаку, що полягає у зменшенні запалення та, можливо, у зниженні підвищеної температури, може зменшити практичну цінність діагностичних ознак при виявленні інфекцій.

Моніторинг результатів лабораторних аналізів.

Оскільки серйозні шлунково-кишкові кровотечі, гепатотоксичність та ушкодження нирок можуть виникнути без попереджувальних симптомів та ознак, слід розглянути можливість моніторингу пацієнтів, які застосовують препарат протягом тривалого періоду з періодичним виконанням загального та біохімічного аналізів крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на очі.

Необхідно уникати контакту лікарського засобу АСПРІКС з очами. При потрапленні препарату в очі необхідно промити їх водою або сольовим розчином. У випадку подразнення очей, яке не зникає впродовж однієї години, необхідно звернутися до лікаря.

Обмеження щодо застосування.

Загальна тривалість застосування лікарського засобу АСПРІКС окремо або послідовно з іншими формами кеторолаку не повинна перевищувати 5 днів. Лікарський засіб АСПРІКС не слід застосовувати одночасно з іншими формами кеторолаку або іншими НПЗП.

Пацієнти літнього віку.

Застосовувати кеторолак пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю. Пацієнти літнього віку, порівняно з пацієнтами молодшого віку, мають більший ризик розвитку таких серйозних побічних реакцій, асоційованих із застосуванням НПЗП, як побічні реакції з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та/або з боку нирок. Якщо передбачувана користь для пацієнтів літнього віку є більшою, ніж потенційні ризики, слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози та проводити моніторинг стану пацієнта щодо розвитку побічних реакцій. Дізнавшись відповідь пацієнта на початкову терапію лікарським засобом АСПРІКС, необхідно відкоригувати дозу та частоту застосування відповідно до особливостей пацієнта. Відомо, що кеторолак та його метаболіти значною мірою виділяються нирками, тому ризик виникнення побічних реакцій може бути вищим у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Застосовувати кеторолак пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю, оскільки вони мають більший ризик зниження функції нирок. Необхідно проводити постійний моніторинг функції нирок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування кеторолаку протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода, тому слід уникати застосування препарату вагітним жінкам починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр вагітності).

Дослідження застосування кеторолаку вагітним жінкам не проводилися. Дані обсерваційних досліджень щодо потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗП жінкам протягом I або II триместрів вагітності є непереконливими.

У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату, усі клінічно встановлені

випадки вагітності характеризуються фоновою частотою 2-4 % значних уроджених дефектів та 15-20 % втрати плода під час вагітності.

У репродуктивних дослідженнях на тваринах у кролів та щурів, яким застосовували кеторолак у дозах в 0,6 та 1,5 рази вищих за максимальну рекомендовану інтраназальну дозу для людини, що складає 31,5 мг 4 рази на добу, не було виявлено тератогенності та інших несприятливих результатів розвитку плода.

Виходячи з даних, отриманих на тваринах, було доведено, що простагландини відіграють важливу роль у регуляції проникності судин ендометрія, імплантації бластоцист та децидуалізації. У дослідженнях на тваринах введення інгібіторів синтезу простагландинів, наприклад кеторолаку, призводило до підвищення частоти пре- та постімплантаційних втрат.

Перейми та пологи.

Дослідження впливу кеторолаку на перейми або пологи не проводилися. У дослідженнях на тваринах кеторолак інгібував синтез простагландинів, спричиняючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвородження.

Дані, отримані для людини.

Відсутні адекватні та контрольовані дослідження застосування кеторолаку вагітним жінкам.

Дані, отримані для тварин.

Репродуктивні дослідження проводилися під час органогенезу з використанням щоденної пероральної дози кеторолаку 3,6 мг/кг (у 0,6 рази вища від системного впливу на людину при рекомендованій максимальній інтраназальній дозі, що складає 31,5 мг на добу, виходячи з AUC) у кролів та 10 мг/кг (у 1,5 рази вища за AUC для людини) у щурів. Ці дослідження не виявили доказів тератогенності та інших несприятливих результатів розвитку. Оскільки дози для тварин були обмежені токсичністю для матері, не можливо достатньо оцінити потенціал виникнення несприятливих наслідків розвитку у людини при застосуванні кеторолаку.

Годування груддю.

Кеторолак виділяється у грудне молоко. Користь для здоров'я і розвитку дитини від грудного годування слід оцінювати порівняно з клінічною потребою матері у лікарському засобі, а також будь-якими потенційними побічними ефектами кеторолаку або впливом основного захворювання матері на немовля.

Застосовувати лікарський засіб АСПРІКС жінкам, які годують груддю, слід з обережністю. Наявна інформація не продемонструвала випадків будь-яких конкретних побічних ефектів у грудних дітей. При виникненні будь-яких побічних реакцій необхідно звернутися до лікаря.

Обмежені дані одного опублікованого дослідження за участю 10 матерів, які годували груддю впродовж 2-6 днів після пологів, свідчать про низький вміст кеторолаку у грудному молоці. Рівні були невизначені (менше 5 мг/мл) у 4 пацієнтів. Після однократного ведення 10 мг кеторолаку спостерігалася максимальна його концентрація у молоці – 7,3 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми складало 0,037.

Після денного дозування кеторолаку (10 мл кожні 6 годин) максимальна концентрація у молоці складала 7,9 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми – 0,025. За умов щоденного застосування 400-1000 мл материнського молока та маси тіла матері 60 кг,

розрахована максимальна добова доза для немовлят, що складає 0,00263 мг/кг – 0,4 % від дози, скорегованої з урахуванням маси тіла матері.

Фертильність.

Виходячи з того, що механізм дії кеторолаку опосередкований простагландінами, застосування препарату може затримувати чи перешкоджати розриву фолікула яєчника, що може бути пов'язано з тимчасовим безпліддям у деяких жінок. Опубліковані результати досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів потенційно може порушувати опосередкований простагландінами розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження у жінок, які застосовували кеторолак, також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни кеторолаку у жінок, які мають труднощі з зачаттям або які проходять обстеження на предмет безпліддя.

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

Лікарський засіб не впливає на керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами. Але слід враховувати можливість побічних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб АСПРІКС рекомендується лише для короточасного застосування (до 5 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, що необхідний для контролю симптомів. Препарат не слід застосовувати одночасно з іншими формами кеторолаку трометаміну або з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 126 мг (4 рекомендовані дози).

Дорослі пацієнти з масою тіла менше 50 кг.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку

трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Інструкція для застосування.

Для більшої ефективності спрею АСПРІКС перед його застосуванням слід прочистити ніздрі (м'яко висякатися).

Перед використанням зняти захисне полукільце.

Перед першим застосуванням препарату слід 5 разів натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати розпилювачем догори.

Нахилити голову трохи вперед, розпилювач ввести у ліву ніздрю, злегка нахиливши кінчик розпилювача від центра носа і зробити одне натиснення, потім повторити те ж саме у праву ніздрю.

З метою несанкціонованого натискання після використання одягти захисне полукільце.

Флакон слід зберігати у прохолодному, захищеному від світла місці (див. розділ «Умови зберігання»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не вивчались, тому АСПРІКС не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗП зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці живота і зазвичай є оборотними при застосуванні підтримуючої терапії. Були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі. У рідкісних випадках були зареєстровані артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома.

Протягом клінічних досліджень випадків передозування кеторолаком зареєстровано не було. У контрольованих дослідженнях з передозування із застосуванням внутрішньом'язової ін'єкції кеторолаку у дозі 360 мг, що застосовувалась щоденно впродовж 5 днів (що приблизно у 3 рази перевищує максимальну добову дозу кеторолаку), спостерігалися випадки болю в животі та виразкової хвороби шлунка, що минали після припинення застосування лікарського засобу.

Поодинокі випадки передозування кеторолаком по різному були пов'язані з виникненням болю у шлунку, нудоти, блювання, гіпервентиляції, виразкових хвороб та/або ерозивного гастриту, порушення функції нирок.

Після передозування препарату пацієнтам необхідно проводити симптоматичне та підтримуюче лікування. Спеціальні антидоти відсутні. Слід розглянути можливість викликати блювання та/або застосувати активоване вугілля (60–100 г) та/або осмотичний проносний засіб пацієнтам, у яких протягом 4 годин після здійснення ін'єкції спостерігаються симптоми передозування, а також пацієнтам з тяжким передозуванням (доза, що в 5–10 разів перевищує рекомендовану дозу).

Форсований діурез, підлужування сечі, гемодіаліз або гемоперфузія не застосовуються через високе зв'язування з білками.

Побічні реакції.

Досвід клінічних досліджень.

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного препарату не можна безпосередньо порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях іншого препарату, й очікувати такої ж частоти на практиці.

За даними клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями, що реєструвалися у пацієнтів, які застосовували кеторолак, були дискомфорт у носі або подразнення. Ці побічні реакції зазвичай були легкими та скороминучими. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення застосування лікарського засобу, були дискомфорт у носі або біль у носі (риналгія).

Побічні реакції, що були зафіксовані у клінічних дослідженнях з іншими дозами та лікарськими формами кеторолаку або іншими НПЗП.

Швидкість настання побічних реакцій збільшується при застосуванні більш високих доз кеторолаку. Необхідно уважно пильнувати за серйозними ускладненнями, що можуть спостерігатися при застосуванні кеторолаку, а саме виразки шлунково-кишкового тракту, кровотеча та перфорація, післяопераційна кровотеча, гостра ниркова недостатність, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, печінкова недостатність. При неправильному застосуванні кеторолаку вищенаведені ускладнення можуть мати серйозні наслідки.

Наступні побічні реакції були зареєстровані у 1–10 % пацієнтів, які застосовували кеторолак або інші НПЗП:

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишковий біль, метеоризм, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, стоматит, запор, діарея, відчуття переповнення шлунка, печія, блювання, диспепсія, пептична виразка (шлунка/дванадцятипалої кишки), нудота.

Інші: порушення функції нирок, сонливість, головний біль, біль у місці введення, висипання, анемія, набряки, артеріальна гіпертензія, свербіж, дзвін у вухах, запаморочення, підвищення печінкових ферментів, подовження часу кровотечі, пурпура, підвищена пітливість.

Поодинокі побічні реакції, які були зафіксовані у клінічних дослідженнях у < 1 % пацієнтів, які застосовували кеторолак або інші НПЗП:

Інфекції та інвазії: гарячка, інфекції, сепсис.

З боку серцево-судинної системи: застійна серцева недостатність, пальпітація, блідість, тахікардія, синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, відрижка, езофагіт, посилена спрага, гастрит, глосит, криваве блювання, гепатит, підвищення апетиту, жовтяниця, мелена, ректальна кровотеча.

З боку системи крові та лімфатичної системи: екхімози, еозинофілія, носова кровотеча, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку метаболізму та обміну речовин: зміни маси тіла.

З боку нервової системи: незвичні сновидіння, порушення мислення, тривожність, нездужання, сплутаність свідомості, депресія, ейфорія, екстрапірамідні симптоми, галюцинації, гіперкінезія, нездатність сконцентруватися, безсоння, нервозність, парестезія, сонливість, ступор, тремор, вертиго, нездужання.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, задуха, набряк легень, риніт.

Специфічні реакції: порушення смакових відчуттів, порушення зору, помутніння зору, втрата слуху.

З боку нирок і сечовидільної системи: цистит, дизурія, гематурія, підвищена частота сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, олігурія/поліурія, протеїнурія, ниркова недостатність, затримка сечі.

Постмаркетинговий досвід.

Наступні побічні реакції були виявлені під час застосування кеторолаку або інших НПЗЗ. Оскільки ці реакції повідомляються на добровільній основі від невідомої кількості популяції, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом лікарського засобу.

Загальні порушення: ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості, такі як анафілаксія, що може мати летальний наслідок, анафілактоїдні реакції, набряк гортані, набряк язика, міалгія.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку шлунково-кишкового тракту: гострий панкреатит, печінкова недостатність, виразковий стоматит, загострення виразкового коліту та хвороби Крона.

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

Порушення метаболізму та обміну речовин: гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм, пригнічення дихання, пневмонія.

Специфічні реакції: кон'юктивіт.

З боку нирок і сечовидільної системи: біль у боці (з/без гематурії та/або азотемії), гемолітичний уремичний синдром.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 мл (40 доз) у флаконах зі світлозахисного скла у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АСПІРІКС

ASPRIX

Склад:

діюча речовина: ketorolac;

1 флакон містить кеторолаку трометаміну 0,63 г

(1 доза містить 15,75 мг кеторолаку трометаміну);

допоміжні речовини: декспантенол, калію дигідрофосфат, натрію гідроксид, динатрію едетат (трилон Б), метилпарабен (метилпарагідрооксibenзоат) (Е 218), вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина жовтого кольору зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Протизапальні та протиревматичні засоби. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Лікарський засіб АСПРІКС містить кеторолак – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП). Кеторолак являє собою анагетик, який інгібує фермент циклооксигеназу (ЦОГ), ранній компонент каскаду арахідонової кислоти, що призводить до зниження синтезу простагландинів, тромбосанів та простацикліну.

Кеторолак є потужним інгібітором синтезу простагландинів *in vitro*. Концентрації кеторолаку, які були досягнуті під час терапії, спричиняли ефекти *in vivo*.

Простагландини підвищують чутливість аферентних нервів та посилюють дію брадикініну, стимулюючи біль, у моделях на тваринах. Простагландини є медіаторами запалення. Оскільки кеторолак є інгібітором синтезу простагландинів, механізм його дії може бути зумовлений зниженням рівня простагландинів у периферичних тканинах.

Фармакокінетика.

Періоди напіврозпаду при інтраназальному та внутрішньом'язовому введенні кеторолаку схожі. Біодоступність кеторолаку у дозі 31,5 мг при інтраназальному введенні становить приблизно 60 % порівняно з внутрішньом'язовим (див. таблицю).

Фармакокінетичні параметри кеторолаку після внутрішньом'язового та інтраназального введення.

Кеторолак	$C_{\max}$ (СВ) нг/мл	$t_{\max}$ (діапазон) години	$AUC_{0-\infty}$ (СВ) нг · год/мл	$T_{1/2}$ (СВ) години
Внутрішньом'язово 30 мг (1,0 мл розчину 30 мг/мл)	2382,2 (432,7)	0,75 (0,25-1,03)	11152,8 (4260,1)	4,80 (1,18)
Інтраназально 31,5 мг (2 x 100 мкл 15 % розчину)	1805,8 (882,8)	0,75 (0,50-2,00)	7477,3 (3654,4)	5,24 (1,33)
Внутрішньом'язово 15 мг (0,5 мл розчину 30 мг/мл)	1163,4 (279,9)	0,75 (0,25-1,50)	5196,3 (2076,7)	5,00 (1,72)

$C_{\max}$ – максимальна концентрація в плазмі крові; $t_{\max}$ – час досягнення максимальної плазматичної концентрації; $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою «концентрація-час»; $T_{1/2}$ – період напіврозпаду; СВ – стандартне відхилення.

Абсорбція.

У дослідженні, у якому кеторолак (31,5 мг) вводили інтраназально здоровим добровольцям 4 рази на добу протягом 5 днів, показники $C_{\max}$, $T_{\max}$ та AUC після останньої дози були порівнянні з результатами, отриманими при дослідженні з одноразовим введенням. Накопичення кеторолаку в особливих групах пацієнтів, таких як пацієнти літнього віку, діти, пацієнти з нирковою недостатністю або із захворюваннями печінки, не вивчалось.

Розподіл.

Сцинтиграфічна оцінка розподілу кеторолаку після інтраназального дозування показала, що більша частина кеторолаку локалізується в порожнині носа та глотки, менше 20 % локалізується у стравоході та шлунку і нульова або незначна кількість – у легенях (< 0,5 %).

Середній очевидний об'єм ($V\beta$) кеторолаку після повного розподілу становив приблизно 13 л. Цей параметр був визначений за даними одноразового введення. Рацемат кеторолаку показав високу здатність зв'язуватися з білками плазми крові (99,2 %). Проте концентрації в плазмі крові понад 10 мкг/мл займатимуть приблизно 5 % ділянок зв'язування альбуміну.

Таким чином, незв'язана частина для кожного енантіомера буде постійною протягом терапевтичного діапазону. Однак зниження альбуміну в сироватці крові призведе до підвищення концентрації вільного препарату.

Терапевтичні концентрації дигоксину, варфарину, ібупрофену, напроксену, піроксикаму, ацетамінофену, фенітоїну та толбутаміду не впливають на зв'язування кеторолаку з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* показали, що при терапевтичних концентраціях саліцилату (300 мг/мл) зв'язування кеторолаку знижується приблизно на 99,2–97,5 %, що є можливим дворазовим збільшенням рівня незв'язаного кеторолаку у плазмі крові. Дослідження *in vitro* показали, що при досягненні концентрації кеторолаку у плазмі крові 5–10 мкг/мл та зв'язуванні варфарину з білками плазми крові концентрація кеторолаку незначно знижується (99,3 % порівняно з 99,5 %).

Кеторолак виділяється у грудне молоко.

Метаболізм.

Кеторолак значною мірою метаболізується в печінці. Продуктами метаболізму є гідроксильовані і кон'юговані форми вихідного лікарського засобу. Продукти метаболізму і деяка кількість незміненого лікарського засобу виводяться із сечею. У дослідженнях на тваринах та за участю людей немає доказів того, що кеторолак індукує або інгібує печінкові ферменти, здатні метаболізувати себе або інші лікарські засоби.

Екскреція.

Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів є нирковий. Приблизно 92 % введеної дози визначається у сечі: 40 % – у вигляді метаболітів та 60 % – у вигляді незміненого кеторолаку. Приблизно 6 % дози виводиться з калом. У дослідженні одноразової дози кеторолаку 10 мг ($n = 9$) було продемонстровано, що S-енантіомер виводиться вдвічі швидше за R-енантіомер, а кліренс не залежить від способу введення. Це означає, що співвідношення плазмових концентрацій S-енантіомера/R-енантіомера після кожної дози зменшується з часом. Відмінності між S- та R-формами в організмі людини незначні або відсутні.

Період напіввиведення S-енантіомера кеторолаку становить приблизно 2,5 години ($CV \pm 0,4$), а R-енантіомера – 5 годин ($CV \pm 1,7$). В інших дослідженнях повідомлялося, що період напіввиведення рацемату становить 5–6 годин.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

При одноразовому інтраназальному введенні кеторолаку (31,5 мг) було проведено порівняльне дослідження фармакокінетичних показників у пацієнтів віком ≥ 65 років та пацієнтів віком < 65 років. Вплив кеторолаку був збільшений на 23 % у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з пацієнтами віком < 65 років. Після дозування літнім і дорослим молодшим пацієнтам на 0,75 години спостерігалися пікові концентрації 2028 нг/мл та 1840 нг/мл відповідно. У літніх пацієнтів спостерігався більший кінцевий період напіввиведення порівняно з дорослими молодшими пацієнтами (4,5 години проти 3,3 години відповідно).

Расова приналежність.

Фармакологічних відмінностей у пацієнтів, які належать до різних рас, виявлено не було.

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

Спираючись тільки на дані, отримані після одноразового введення препарату, середній період напіввиведення кеторолаку у пацієнтів із порушеннями функції нирок становить 6–19 годин і залежить від вираженості порушень. Кореляції між кліренсом креатиніну та загальним кліренсом кеторолаку у літніх пацієнтів та пацієнтів із порушеннями функції нирок майже немає ($r = 0,5$).

У пацієнтів із захворюваннями нирок значення AUC_{∞} 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 вказує на збільшення незв'язаної фракції.

Відношення AUC_{∞} енантіомерів кеторолаку у здорових добровольців та пацієнтів залишилося схожим, що вказує на неселективну екскрецію енантіомерів у пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями.

Алергічний риніт.

Порівняння фармакокінетики кеторолаку у пацієнтів з алергічним ринітом з даними попереднього дослідження на здорових добровольцях не показало відмінностей, які б мали клінічний вплив на рівень безпеки та ефективності застосування кеторолаку.

Дослідження взаємодії лікарських засобів.

Ацетилсаліцилова кислота.

При застосуванні НПЗП з ацетилсаліциловою кислотою ступінь їх зв'язування з білками плазми крові знижувався, хоча кліренс незв'язаної форми НПЗП не змінювався. Клінічна значущість цієї взаємодії невідома (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші назальні лікарські засоби.

Було проведено дослідження за участю пацієнтів зі симптоматичним алергічним ринітом для оцінки впливу препаратів для назального застосування на основі

оксиметазоліну гідрохлориду та флутиказону пропіонату на фармакокінетику кеторолаку.

Пробенецид.

Одночасне застосування перорального кеторолаку та пробенециду призвело до зниження кліренсу й об'єму розподілу кеторолаку та значного підвищення його концентрації у плазмі крові (загальний AUC збільшився майже у 3 рази – з 5,4 мкг/год/мл до 17,8 мкг/год/мл), кінцевий період напіввиведення підвищився майже у 2 рази – з 6,6 години до 15,1 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне лікування болю (до 5 днів) помірної та помірно сильної інтенсивності, який вимагає знеболення на опіоїдному рівні.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до кеторолаку (анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) або до будь-якого компонента препарату;
- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація;
- бронхіальна астма, кропив'янка або інші алергічні реакції в анамнезі, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП (через можливість виникнення тяжких, іноді летальних, анафілактичних реакцій);
- не застосовують як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;
- не застосовують впродовж післяопераційного періоду на тлі аортокоронарного шунтування;
- тяжка ниркова недостатність або ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;
- не застосовують при переймах та пологах (через гальмівний вплив на синтез простагландинів кеторолак може негативно вплинути на кровообіг плода та інгібувати скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик виникнення маткової кровотечі);
- пацієнти з підозрюваною або підтвердженою цереброваскулярною кровотечею, геморагічним діатезом, включаючи порушення згортання крові та високий ризик кровотечі;
- одночасне застосування з пробенецидом;
- одночасне застосування з пентоксифіліном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що впливають на гемостаз.

Кеторолак та антикоагулянти, такі як варфарин, виявляють синергічний ефект на кровотечу. Одночасне застосування кеторолаку та антикоагулянтів підвищує ризик виникнення серйозної кровотечі порівняно із застосуванням кожного з цих препаратів окремо.

Серотонін, який вивільняється тромбоцитами, відіграє важливу роль у гемостазі. Дослідження типу «випадок-контроль» та когортні епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування лікарських засобів, які перешкоджають зворотному захопленню серотоніну, та НПЗП підвищує ризик виникнення кровотечі більше, ніж застосування НПЗП у вигляді монотерапії.

При одночасному застосуванні кеторолаку та пентоксифіліну існує підвищений ризик кровотечі.

Слід здійснювати моніторинг пацієнтів, які одночасно застосовують кеторолак та антикоагулянти (наприклад, варфарин), антитромбоцитарні препарати (наприклад, ацетилсаліцилову кислоту), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (I33CH) на предмет виникнення кровотечі (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота.

Контрольовані клінічні дослідження показали, що одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти у дозі, яка виявляє знеболювальний ефект, не зумовлює жодного більшого терапевтичного ефекту, ніж застосування НПЗП окремо. У клінічному дослідженні одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти супроводжувалося значним підвищенням частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту порівняно із застосуванням НПЗП окремо (див. розділ «Особливості застосування»).

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування кеторолаку та ацетилсаліцилової кислоти у знеболюючих дозах через підвищений ризик виникнення кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Не можна застосовувати кеторолак замість ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та β-блокатори.

НПЗП можуть зменшувати гіпотензивну дію інгібіторів АПФ, БРА та β-блокаторів (включаючи пропранолол).

Одночасне застосування НПЗП з інгібіторами АПФ або БРА у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів зі зневодненням (у тому числі внаслідок терапії діуретиками), а також у пацієнтів із порушеннями роботи нирок може призвести до порушення функції нирок, у тому числі до гострої ниркової недостатності. Ці ефекти є зазвичай оборотними.

При одночасному застосуванні кеторолаку та інгібіторів АПФ, БРА або адреноблокаторів слід здійснювати моніторинг артеріального тиску, щоб переконатися у досягненні необхідного рівня артеріального тиску.

β-

При одночасному застосуванні кеторолаку та інгібіторів АПФ або БРА у пацієнтів літнього віку та у осіб зі зневодненням або порушеннями функції нирок слід здійснювати моніторинг на предмет виникнення ознак порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час одночасного застосування цих лікарських засобів пацієнтам слід вживати належну кількість рідини. На початку одночасного застосування цих препаратів та періодично після цього слід проводити оцінку функції нирок.

Діуретики.

Клінічні дослідження, а також постмаркетингові спостереження показали, що у деяких пацієнтів НПЗП можуть знижувати натрійуретичну дію петльових діуретиків (наприклад, фуросеміду) та тіазидних діуретиків. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні лікарського засобу АСПРІКС з діуретиками слід спостерігати за пацієнтами на предмет появи ознак ниркової недостатності, додатково переконуючись в ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивну дію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин.

Повідомлялося, що одночасне застосування кеторолаку з дигоксином призводить до підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові та подовження періоду його напіввиведення.

Під час одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з дигоксином, слід здійснювати моніторинг рівня дигоксину в сироватці крові.

Літій.

НПЗП спричиняли підвищення рівня літію у плазмі крові та зниження ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію підвищувалася на 15 %, а нирковий кліренс знижувався приблизно на 20 %. Цей ефект пояснюється інгібуванням НПЗП синтезу простагландинів у нирках.

При одночасному застосуванні лікарського засобу АСПРІКС із препаратами літію слід здійснювати моніторинг ознак токсичної дії літію на пацієнтів.

Метотрексат.

Одночасне застосування НПЗП та метотрексату може призводити до підвищення ризику токсичності метотрексату (наприклад, нейтропенії, тромбоцитопенії, порушення функції нирок).

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з метотрексатом слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет токсичності метотрексату.

Циклоспорин.

Одночасне застосування кеторолаку з циклоспорином може підвищувати рівень нефротоксичності останнього.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з циклоспорином слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет ознак порушення функції нирок.

НПЗП та саліцилати.

Одночасне застосування кеторолаку з іншими НПЗП або саліцилатами (наприклад, дифлунізал та салсалат) підвищує ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту з незначним підвищенням ефективності або без підвищення взагалі (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування кеторолаку з іншими НПЗП або саліцилатами не рекомендується.

Пеметрексед.

Одночасне застосування кеторолаку та пеметрекседу може підвищувати ризик пов'язаної із застосуванням пеметрекседу мієлосупресії і токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт (див. інструкцію для медичного застосування пеметрекседу).

При одночасному застосуванні кеторолаку та пеметрекседу пацієнтам із порушеннями функції нирок, кліренс креатиніну в яких коливається від 45 мл/хв до 79 мл/хв, слід контролювати ознаки мієлосупресії і токсичної дії на нирки та шлунково-кишковий тракт.

Слід уникати застосування НПЗП з коротким періодом напіввиведення (наприклад, диклофенак та індометацин) протягом 2 днів до і після, а також у день застосування пеметрекседу.

У разі відсутності даних щодо потенційної взаємодії між пеметрекседом та НПЗП з тривалішим періодом напіввиведення (наприклад, мелоксикам і набуметон) пацієнтам, які застосовують ці НПЗП, слід припинити їх застосування щонайменше за 5 днів до застосування пеметрекседу, у день застосування пеметрекседу та у наступні 2 дні після його застосування.

Пробенецид.

Супутній прийом кеторолаку та пробенециду призводить до підвищення його плазмових рівнів і періоду напіввиведення.

Одночасне застосування кеторолаку і пробенециду протипоказане.

Протиепілептичні препарати.

Повідомлялося про поодинокі спорадичні випадки судом протягом одночасного застосування кеторолаку та протиепілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін).

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з протиепілептичними препаратами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення судом.

Психотропні засоби.

При одночасному застосуванні кеторолаку та психотропних засобів (флуоксетин, тіотексен, алпразолам) повідомлялося про виникнення галюцинацій.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС із психотропними засобами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення галюцинацій.

Неполяризуючі міорелаксанти.

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки можливої взаємодії кеторолаку та неполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное. Офіційних досліджень супутнього застосування кеторолаку і міорелаксантів не проводилось.

Протягом одночасного застосування лікарського засобу АСПРІКС з неполяризуючими міорелаксантами слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет виникнення апное.

Особливості застосування.

Кардіоваскулярні та тромботичні ефекти.

Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2 групи НПЗП тривалістю до 3 років продемонстрували підвищений ризик виникнення серйозних побічних тромботичних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. Виходячи з наявних даних, неясно, чи ризик розвитку тромботичних серцево-судинних ускладнень є подібним для всіх НПЗП. Відносно підвищення частоти серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень порівняно із частотою на початковому рівні, яке пов'язують із застосуванням НПЗП, відбувається як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх виникнень, так і у пацієнтів без таких захворювань та факторів. Однак пацієнти з відомим серцево-судинним захворюванням або факторами ризику серцево-судинних захворювань мали ще вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень через підвищену частоту цих факторів та захворювань на початковому рівні. У деяких обсерваційних дослідженнях було встановлено, що цей підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень з'являвся вже на перших тижнях лікування. Підвищення ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень найбільш стабільно спостерігали при застосуванні препарату у вищих дозах.

Для мінімізації потенційного ризику побічних реакцій з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які застосовують НПЗП, слід використовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Лікарі та пацієнти мають уважно спостерігати за розвитком таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів з боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтів про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно вжити у разі їх виникнення.

Прямі докази того, що одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти зменшує підвищений ризик серйозних тромботичних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП, відсутні. Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та НПЗП, такого як кеторолак, підвищує ризик серйозних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Стан після хірургічної операції з аортокоронарного шунтування.

У двох великих контрольованих клінічних дослідженнях застосування селективного до ЦОГ-2 НПЗП для контролювання болю в перші 10-14 днів після аортокоронарного шунтування було виявлено підвищену частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту. Застосування НПЗП при аортокоронарному шунтуванні протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після інфаркту міокарда.

У процесі обсерваційних досліджень, проведених Датським національним реєстром, було

продемонстровано, що пацієнти, які застосовували НПЗП у період після інфаркту міокарда, перебували під підвищеним ризиком повторного інфаркту, летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, та летального наслідку з будь-якої причини, починаючи з першого тижня лікування. У тій самій групі серед пацієнтів, які застосовували НПЗП, частота летального наслідку у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 випадків на 100 людино-років порівняно з 12 випадками на 100 людино-років серед пацієнтів, які не застосовували НПЗП. Хоча абсолютна кількість летальних наслідків зменшується після першого року після інфаркту міокарда, аналіз результатів принаймні чотирьох наступних років подальшого спостереження продемонстрував, що підвищений відносний ризик летальних наслідків у пацієнтів, які застосовували НПЗП, зберігається.

Слід уникати застосування лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик рецидиву тромботичного серцево-судинного ускладнення. Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам із нещодавнім інфарктом міокарда, слід здійснювати моніторинг пацієнта на предмет появи ознак ішемії серця.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Препарат протипоказаний пацієнтам з активною пептичною виразкою та/або шлунково-кишковою кровотечею та пацієнтам з недавніми шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»). Кеторолак може спричиняти тяжкі побічні реакції з боку травного тракту, включаючи запалення, кровотечу, виразку та перфорацію стравоходу, шлунку, кишечника, які можуть бути летальними. Ці побічні явища можуть виникати у пацієнтів, які застосовують препарат, у будь-який час (із симптомами-передвісниками або без них). Тільки у одного з п'яти пацієнтів, які застосовували НПЗП, виникли серйозні симптоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є симптоматичними. Виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, сильна кровотеча або перфорація виникали приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лікування НПЗП впродовж 3–6 місяців, та приблизно у 2–4 % пацієнтів, які отримували лікування НПЗП впродовж одного року. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації.

Пацієнти з раніше перенесеною виразковою хворобою та/або шлунково-кишковою кровотечею, які отримували лікування НПЗП, мали більш ніж у 10 разів підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі на відміну від пацієнтів, які не мали такого фактора ризику. Іншими факторами, які підвищують ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі, є більш тривала терапія НПЗП, одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, ацетилсаліцилової кислоти, антикоагулянтів або СІЗЗС, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я в цілому. Більшість спонтанних звітів про летальні випадки через захворювання шлунково-кишкового тракту стосувалися літніх або ослаблених пацієнтів молодшого віку. Пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та/або коагулопатією мають підвищений ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Стратегія мінімізації ризиків з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які застосовують НПЗП:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу кеторолаку протягом найкоротшого можливого періоду;
- уникати застосування більш ніж одного НПЗП одночасно;

- пацієнтам із групи ризику, для яких очікувана користь не перевищує ризик виникнення кровотечі, призначити альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗП (препарат протипоказаний пацієнтам з активною шлунково-кишковою кровотечею);
- постійно спостерігати за ознаками та симптомами утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗП;
- при виникненні порушень з боку шлунково-кишкового тракту негайно відмінити препарат;
- пацієнти, які застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних захворювань, повинні перебувати під постійним наглядом лікаря через ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі;
- з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона) в анамнезі через ризик їх загострення.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Значні підвищення АЛТ та АСТ (більше ніж у 3 рази за норму) в сироватці крові спостерігалися в контрольованих клінічних дослідженнях менше ніж у 1 % пацієнтів. Крім того, були повідомлення про поодинокі випадки тяжких печінкових реакцій, включаючи летальний фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність.

Підвищення показників АЛТ та АСТ (менше ніж у 3 рази за норму) спостерігалось у 15 % пацієнтів, які застосовували НПЗП, у тому числі кеторолак.

Пацієнти повинні бути проінформовані про можливі ознаки та симптоми гепатотоксичності (наприклад, нудота, втома, млявість, діарея, свербіж, жовтяниця, біль у правому підребер'ї та симптоми грипу). Застосування кеторолаку відмінюють у разі появи клінічних симптомів розвитку захворювання печінки або системних проявів, таких як еозинофілія, висипання.

Артеріальна гіпертензія.

Застосування НПЗП, у тому числі кеторолаку, може призвести до розвитку артеріальної гіпертензії або погіршення вже існуючої артеріальної гіпертензії, і у кожному випадку можливе підвищення частоти побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, діуретики групи тіазидів або петльові діуретичні засоби, може спостерігатися порушення відповіді на ці лікарські засоби при застосуванні НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцева недостатність та набряки.

Результати спільного мета-аналізу «Trialists' Collaboration» та результати рандомізованих контрольованих досліджень коксибу та традиційних НПЗП продемонстрували приблизно двократне підвищення випадків госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю у пацієнтів, які отримували селективні та неселективні до ЦОГ-2 препарати, та у пацієнтів, які застосовували неселективні НПЗП, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

У дослідженні Датського національного реєстру у пацієнтів із серцевою недостатністю застосування НПЗП підвищувало ризик інфаркту міокарда, госпіталізації у зв'язку з серцевою недостатністю та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які застосовували НПЗП, спостерігали затримку рідини та набряк. Застосування кеторолаку може послаблювати серцево-судинні ефекти декількох лікарських засобів, що застосовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати застосування лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, окрім випадків, коли очікувана користь від лікування переважатиме ризик порушення серцевої недостатності. Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід здійснювати моніторинг ознак порушення серцевої недостатності.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Кеторолак та його метаболіти виводяться переважно нирками. Пацієнти зі зниженим кліренсом креатиніну матимуть знижений кліренс препарату. Лікарський засіб АСПРІКС протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Нефротоксичність.

Тривале застосування НПЗП призводило до медулярного некрозу нирок та інших ушкоджень нирок.

Нефротоксичність спостерігалася також у пацієнтів, у яких компенсуючу роль у підтриманні ниркової перфузії відіграють ниркові простагландини. У таких пацієнтів застосування НПЗП може спричиняти залежне від дози зменшення продукування простагландинів та, як наслідок, – зменшення ниркового кровотоку, що може спричиняти виражену декомпенсацію функції нирок. До групи підвищеного ризику розвитку цих реакцій належать пацієнти, які мають порушення функції нирок, зневоднення, гіповолемію, серцеву недостатність, дисфункцію печінки, пацієнти, які приймають діуретики, інгібітори АПФ, БРА, а також пацієнти літнього віку. Припинення застосування препарату зазвичай супроводжується поверненням до стану, що спостерігався до початку лікування.

У контрольованих клінічних дослідженнях інформація про застосування кеторолаку пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок відсутня. Вплив кеторолаку на нирки може прискорювати прогресування вже наявного порушення функції нирок у пацієнтів.

Перед початком застосування лікарського засобу АСПРІКС слід відкоригувати зневоднення або гіповолемію, якщо вони наявні у пацієнта. У пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією під час застосування лікарського засобу АСПРІКС слід здійснювати моніторинг функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікарський засіб АСПРІКС застосовують пацієнтам із прогресуючим захворюванням нирок, слід здійснювати моніторинг стану пацієнтів на

предмет появи ознак порушення функції нирок.

Гіперкаліємія.

Випадки підвищення концентрації калію в сироватці крові, у тому числі гіперкаліємія, були зареєстровані при застосуванні НПЗП, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти були пов'язані з гіпоренімічно-гіпоальдостеронічним станом.

Анафілактичні реакції.

Застосування кеторолаку було пов'язане з розвитком анафілактичних реакцій у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до кеторолаку або без неї, а також у пацієнтів з аспіриновою астмою. При виникненні анафілактичних реакцій необхідно звернутися за медичною допомогою.

Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти.

Частина пацієнтів з бронхіальною астмою може мати аспіринову астму, що може включати хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм; непереносимість ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗП. Оскільки перехресна реактивність між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗП була зареєстрована у таких чутливих до ацетилсаліцилової кислоти пацієнтів, застосування лікарського засобу АСПРІКС протипоказане пацієнтам з такою формою чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні лікарського засобу АСПРІКС пацієнтам із вже існуючою бронхіальною астмою (без відомої чутливості до ацетилсаліцилової кислоти) слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет зміни ознак та симптомів бронхіальної астми.

Серйозні шкірні реакції.

Кеторолак може спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, що може бути летальним. Ці серйозні реакції можуть розвиватися без попереджувальних симптомів.

Пацієнтів необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та про необхідність припинення застосування лікарського засобу АСПРІКС при першій появі висипання на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Кеторолак протипоказаний пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних шкірних реакцій на НПЗП (див. розділ «Протипоказання»).

Передчасне закриття артеріальної протоки плода.

Кеторолак може спричиняти передчасне закриття артеріальної протоки, тому слід уникати застосування препарату вагітним жінкам починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр вагітності) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гематологічна токсичність.

У пацієнтів, які застосовували НПЗП, були зареєстровані випадки анемії. Це може бути зумовлено прихованою або значною втратою крові, затримкою рідини або ефектом на еритропоез, який ще повністю не описано. Якщо у пацієнта при застосуванні кеторолаку наявні будь-які ознаки або симптоми анемії, слід здійснювати моніторинг рівня гемоглобіну або показника гематокриту. Протипоказано застосування кеторолаку пацієнтам із підвищеним ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Кеторолак може підвищувати ризик виникнення кровотечі. Такі супутні фактори, як порушення згортання крові або одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, антиагрегантів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), СІЗЗС та СІЗЗН, можуть підвищувати цей ризик. Слід здійснювати моніторинг таких пацієнтів на предмет появи ознак кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дослідження одночасного застосування кеторолаку та профілактичних низьких доз гепарину (2500–5000 ОД кожні 12 годин), варфарину та декстрану не проводилися, тому такий режим теж може підвищувати ризик появи кровотечі. Оскільки дані подібних досліджень відсутні, необхідно оцінити співвідношення користі та ризиків та застосовувати таку супутню терапію пацієнтам з особливою обережністю. За станом пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що негативно впливають на гемостаз, при застосуванні кеторолаку слід пильно спостерігати. Серйозні побічні реакції, пов'язані з виникненням кровотечі, частіше зустрічались у пацієнтів, які застосовували кеторолак, на відміну від тих, які застосовували плацебо. Клінічні дослідження та досвід постмаркетингової терапії кеторолаком (внутрішньом'язове та внутрішньовенне введення) свідчать про післяопераційні гематоми та появу кровотечі у рані при періопераційному застосуванні. Тому застосовувати лікарський засіб АСПРІКС у післяопераційному періоді необхідно з обережністю, особливо пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення кровотечі.

Маскування запалення та підвищеної температури.

Фармакологічна активність кеторолаку, що полягає у зменшенні запалення та, можливо, у зниженні підвищеної температури, може зменшити практичну цінність діагностичних ознак при виявленні інфекцій.

Моніторинг результатів лабораторних аналізів.

Оскільки серйозні шлунково-кишкові кровотечі, гепатотоксичність та ушкодження нирок можуть виникнути без попереджувальних симптомів та ознак, слід розглянути можливість моніторингу пацієнтів, які застосовують препарат протягом тривалого періоду з періодичним виконанням загального та біохімічного аналізів крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на очі.

Необхідно уникати контакту лікарського засобу АСПРІКС з очима. При потраплянні препарату в очі необхідно промити їх водою або сольовим розчином. У випадку подразнення очей, яке не зникає впродовж однієї години, необхідно звернутися до лікаря.

Обмеження щодо застосування.

Загальна тривалість застосування лікарського засобу АСПРІКС окремо або послідовно з іншими формами кеторолаку не повинна перевищувати 5 днів. Лікарський засіб АСПРІКС не слід застосовувати одночасно з іншими формами кеторолаку або іншими НПЗП.

Пацієнти літнього віку.

Застосовувати кеторолак пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю. Пацієнти літнього віку, порівняно з пацієнтами молодшого віку, мають більший ризик розвитку таких серйозних побічних реакцій, асоційованих із застосуванням НПЗП, як побічні реакції з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та/або з боку нирок. Якщо передбачувана користь для пацієнтів літнього віку є більшою, ніж потенційні ризики, слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози та проводити моніторинг стану пацієнта щодо розвитку побічних реакцій. Дізнавшись відповідь пацієнта на початкову терапію лікарським засобом АСПРІКС, необхідно відкоригувати дозу та частоту застосування відповідно до особливостей пацієнта. Відомо, що кеторолак та його метаболіти значною мірою виділяються нирками, тому ризик виникнення побічних реакцій може бути вищим у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Застосовувати кеторолак пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю, оскільки вони мають більший ризик зниження функції нирок. Необхідно проводити постійний моніторинг функції нирок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування кеторолаку протягом III триместру вагітності підвищує ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода, тому слід уникати застосування препарату вагітним жінкам починаючи з 30-го тижня вагітності (III триместр вагітності).

Дослідження застосування кеторолаку вагітним жінкам не проводилися. Дані обсерваційних досліджень щодо потенційних ембріофетальних ризиків застосування НПЗП жінкам протягом I або II триместрів вагітності є непереконливими.

У загальній популяції пацієнтів США, незалежно від впливу препарату, усі клінічно встановлені випадки вагітності характеризуються фоновою частотою 2-4 % значних уроджених дефектів та 15-20 % втрати плода під час вагітності.

У репродуктивних дослідженнях на тваринах у кролів та щурів, яким застосовували кеторолак у дозах в 0,6 та 1,5 рази вищих за максимальну рекомендовану інтраназальну дозу для людини, що складає 31,5 мг 4 рази на добу, не було виявлено тератогенності та інших несприятливих результатів розвитку плода.

Виходячи з даних, отриманих на тваринах, було доведено, що простагландини відіграють важливу роль у регуляції проникності судин ендометрія, імплантації бластоцист та децидуалізації. У дослідженнях на тваринах введення інгібіторів синтезу простагландинів, наприклад кеторолаку, призводило до підвищення частоти пре- та постімплантаційних втрат.

Перейми та пологи.

Дослідження впливу кеторолаку на перейми або пологи не проводилися. У дослідженнях на тваринах кеторолак інгібував синтез простагландинів, спричиняючи затримку пологів та підвищуючи частоту мертвонародження.

Дані, отримані для людини.

Відсутні адекватні та контрольовані дослідження застосування кеторолаку вагітним жінкам.

Дані, отримані для тварин.

Репродуктивні дослідження проводилися під час органогенезу з використанням щоденної пероральної дози кеторолаку 3,6 мг/кг (у 0,6 рази вища від системного впливу на людину при рекомендованій максимальній інтраназальній дозі, що складає 31,5 мг на добу, виходячи з AUC) у кролів та 10 мг/кг (у 1,5 рази вища за AUC для людини) у щурів. Ці дослідження не виявили доказів тератогенності та інших несприятливих результатів розвитку. Оскільки дози для тварин були обмежені токсичністю для матері, неможливо достатньо оцінити потенціал виникнення несприятливих наслідків розвитку у людини при застосуванні кеторолаку.

Годування груддю.

Кеторолак виділяється у грудне молоко. Користь для здоров'я і розвитку дитини від грудного годування слід оцінювати порівняно з клінічною потребою матері у лікарському засобі, а також будь-якими потенційними побічними ефектами кеторолаку або впливом основного захворювання матері на немовля.

Застосовувати лікарський засіб АСПРІКС жінкам, які годують груддю, слід з обережністю. Наявна інформація не продемонструвала випадків будь-яких конкретних побічних ефектів у грудних дітей. При виникненні будь-яких побічних реакцій необхідно звернутися до лікаря.

Обмежені дані одного опублікованого дослідження за участю 10 матерів, які годували груддю впродовж 2–6 днів після пологів, свідчать про низький вміст кеторолаку у грудному молоці. Рівні були невизначені (менше 5 мг/мл) у 4 пацієнтів. Після однократного ведення 10 мг кеторолаку спостерігалася максимальна його концентрація у молоці – 7,3 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми складало 0,037.

Після денного дозування кеторолаку (10 мл кожні 6 годин) максимальна концентрація у молоці складала 7,9 нг/мл, а максимальне співвідношення молока до плазми – 0,025. За умов щоденного застосування 400–1000 мл материнського молока та маси тіла матері 60 кг, розрахована максимальна добова доза для немовлят, що складає 0,00263 мг/кг – 0,4 % від дози, скорегованої з урахуванням маси тіла матері.

Фертильність.

Виходячи з того, що механізм дії кеторолаку опосередкований простагландінами, застосування препарату може затримувати чи перешкоджати розриву фолікула яєчника, що може бути пов'язано з тимчасовим безпліддям у деяких жінок. Опубліковані результати досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів потенційно може порушувати опосередкований простагландінами розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження у жінок, які застосовували кеторолак, також продемонстрували оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни кеторолаку у жінок, які мають труднощі з зачаттям або які проходять обстеження на предмет безпліддя.

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

Лікарський засіб не впливає на керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами. Але слід враховувати можливість побічних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб АСПРІКС рекомендується лише для короткочасного застосування (до 5 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, що необхідний для контролю симптомів. Препарат не слід застосовувати одночасно з іншими формами кеторолаку трометаміну або з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 126 мг (4 рекомендовані дози).

Дорослі пацієнти з масою тіла менше 50 кг.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Рекомендована доза становить 31,5 мг кеторолаку трометаміну (по 15,75 мг кеторолаку трометаміну в кожную ніздрю, тобто по одному розпиленню) кожні 6–8 годин. Максимальна добова доза становить 63 мг (2 рекомендовані дози).

Інструкція для застосування.

Для більшої ефективності спрею АСПРІКС перед його застосуванням слід прочистити ніздрі (м'яко висякатися).

Перед використанням зняти захисне полукільце.

Перед першим застосуванням препарату слід 5 разів натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати розпилювачем догори.

Нахилити голову трохи вперед, розпилювач ввести у ліву ніздрю, злегка нахиливши кінчик розпилювача від центра носа і зробити одне натиснення, потім повторити те ж саме у праву ніздрю.

З метою несанкціонованого натискання після використання одягти захисне полукільце.

Флакон слід зберігати у прохолодному, захищеному від світла місці (див. розділ «Умови зберігання»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не вивчались, тому АСПРІКС не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗП зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та болем в епігастральній ділянці живота і зазвичай є оборотними при застосуванні підтримуючої терапії. Були зареєстровані випадки шлунково-кишкової кровотечі. У рідкісних випадках були зареєстровані артеріальна гіпертензія, гостра ниркова недостатність, пригнічення дихання та кома.

Протягом клінічних досліджень випадків передозування кеторолаком зареєстровано не було. У контрольованих дослідженнях з передозування із застосуванням внутрішньом'язової ін'єкції кеторолаку у дозі 360 мг, що застосовувалась щоденно впродовж 5 днів (що приблизно у 3 рази перевищує максимальну добову дозу кеторолаку), спостерігалися випадки болю в животі та виразкової хвороби шлунка, що минали після припинення застосування лікарського засобу.

Поодинокі випадки передозування кеторолаком по різному були пов'язані з виникненням болю у шлунку, нудоти, блювання, гіпервентиляції, виразкових хвороб та/або ерозивного гастриту, порушення функції нирок.

Після передозування препарату пацієнтам необхідно проводити симптоматичне та підтримуюче лікування. Спеціальні антидоти відсутні. Слід розглянути можливість викликати блювання та/або застосувати активоване вугілля (60–100 г) та/або осмотичний проносний засіб пацієнтам, у яких протягом 4 годин після здійснення ін'єкції спостерігаються симптоми передозування, а також пацієнтам з тяжким передозуванням (доза, що в 5–10 разів перевищує рекомендовану дозу).

Форсований діурез, підлужування сечі, гемодіаліз або гемоперфузія не застосовуються через високе зв'язування з білками.

Побічні реакції.

Досвід клінічних досліджень.

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного препарату не можна безпосередньо порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях іншого препарату, й очікувати такої ж частоти на практиці.

За даними клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями, що реєструвалися у пацієнтів, які застосовували кеторолак, були дискомфорт у носі або подразнення. Ці побічні реакції зазвичай були легкими та скороминучими. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення застосування лікарського засобу, були дискомфорт у носі або біль у носі (риналгія).

Побічні реакції, що були зафіксовані у клінічних дослідженнях з іншими дозами та лікарськими формами кеторолаку або іншими НПЗП.

Швидкість настання побічних реакцій збільшується при застосуванні більш високих доз кеторолаку. Необхідно уважно пильнувати за серйозними ускладненнями, що можуть спостерігатися при застосуванні кеторолаку, а саме виразки шлунково-кишкового тракту, кровотеча та перфорація, післяопераційна кровотеча, гостра ниркова недостатність, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, печінкова недостатність. При неправильному застосуванні кеторолаку вищенаведені ускладнення можуть мати серйозні наслідки.

Наступні побічні реакції були зареєстровані у 1-10 % пацієнтів, які застосовували кеторолак або інші НПЗП:

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишковий біль, метеоризм, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, стоматит, запор, діарея, відчуття переповнення шлунка, печія, блювання, диспепсія, пептична виразка (шлунка/дванадцятипалої кишки), нудота.

Інші: порушення функції нирок, сонливість, головний біль, біль у місці введення, висипання, анемія, набряки, артеріальна гіпертензія, свербіж, дзвін у вухах, запаморочення, підвищення печінкових ферментів, подовження часу кровотечі, пурпура, підвищена пітливість.

Поодинокі побічні реакції, які були зафіксовані у клінічних дослідженнях у < 1 % пацієнтів, які застосовували кеторолак або інші НПЗП:

Інфекції та інвазії: гарячка, інфекції, сепсис.

З боку серцево-судинної системи: застійна серцева недостатність, пальпітація, блідість, тахікардія, синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, відрижка, езофагіт, посилена спрага, гастрит, глосит, криваве блювання, гепатит, підвищення апетиту, жовтяниця, мелена, ректальна кровотеча.

З боку системи крові та лімфатичної системи: екхімози, еозинофілія, носова кровотеча, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку метаболізму та обміну речовин: зміни маси тіла.

З боку нервової системи: незвичні сновидіння, порушення мислення, тривожність, нездужання, сплутаність свідомості, депресія, ейфорія, екстрапірамідні симптоми, галюцинації, гіперкінезія, нездатність сконцентруватися, безсоння, нервозність, парестезія, сонливість, ступор, тремор, вертиго, нездужання.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, задуха, набряк легень, риніт.

Специфічні реакції: порушення смакових відчуттів, порушення зору, помутніння зору, втрата слуху.

З боку нирок і сечовидільної системи: цистит, дизурія, гематурія, підвищена частота сечовипускання, інтерстиціальний нефрит, олігурія/поліурія, протеїнурія, ниркова недостатність, затримка сечі.

Постмаркетинговий досвід.

Наступні побічні реакції були виявлені під час застосування кеторолаку або інших НПЗЗ. Оскільки ці реакції повідомляються на добровільній основі від невідомої кількості популяції, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом лікарського засобу.

Загальні порушення: ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості, такі як анафілаксія, що може мати летальний наслідок, анафілактоїдні реакції, набряк гортані, набряк язика, міалгія.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Лайелла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

З боку шлунково-кишкового тракту: гострий панкреатит, печінкова недостатність, виразковий стоматит, загострення виразкового коліту та хвороби Крона.

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

Порушення метаболізму та обміну речовин: гіперглікемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхоспазм, пригнічення дихання, пневмонія.

Специфічні реакції: кон'юктивіт.

З боку нирок і сечовидільної системи: біль у боці (з/без гематурії та/або азотемії), гемолітичний уремичний синдром.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 мл (40 доз) у флаконах зі світлозахисного скла у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії не включаючи контроль/випробування серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).