

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

**НЕОСПАСТИЛ®**  
**(NEOSPASTIL)**

**Склад:**

*діючі речовини:* ketorolac tromethamine, pitofenone hydrochloride, fempiverinium bromide;

1 таблетка містить: кеторолаку трометаміну 10 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кросповідон, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками.

Код АТХ А03D А02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Кеторолаку трометамін* - ненаркотичний анальгетик. Це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що проявляє сильну анальгетичну, протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Кеторолаку трометамін інгібує синтез простагландинів та вважається анальгетиком периферичної дії. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. Після застосування кеторолаку трометаміну в контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось явищ, які б свідчили про пригнічення дихання. Кеторолаку трометамін не спричиняє звуження зіниць.

*Фенпівериній* чинить помірну гангліоблокувальну та парасимпатичну дію, зменшує тонус і моторику гладкої мускулатури шлунка, кишок, жовчних і сечовивідних шляхів.

*Пітофенон* чинить папавериноподібну дію на судинну й позасудинну гладку мускулатуру з

вираженим спазмолітичним характером.

### *Клінічні дослідження*

Для лікарського засобу Неоспастил® проведено опорне проспективне багатоцентрове рандомізоване порівняльне клінічне дослідження II/III фази у паралельних групах, KPF07-T. Метою цього дослідження була оцінка ефективності та безпеки застосування лікарського засобу Неоспастил® у порівнянні з лікарським засобом Кетанов пацієнтам з больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу. У дослідженні було рандомізовано 424 пацієнти. Пацієнтам призначали досліджуваний лікарський засіб для прийому всередину, якщо, зокрема, рівень болю при рухах становив 4-6 балів за 11-бальною цифровою рейтинговою шкалою [ЦРШ] або 7 балів, якщо при цьому в стані спокою рівень болю не перевищував 6 балів за 11-бальною ЦРШ. Лікарський засіб призначали по 1 таблетці 4 рази на добу протягом 24 годин, з переходом на прийом за потребою з наступної доби. Загальна тривалість досліджуваного лікування у випробуванні KPF07-T не перевищувала 5 діб.

Доведено переважаючу ефективність лікарського засобу Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з такою лікарського засобу Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими показниками ефективності (вторинними кінцевими точками), зокрема:

- Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 годин перорального застосування лікарського засобу в основній групі (Неоспастил®) становила 76,6 %, а в контрольній групі (Кетанов) — 38,6 % ( $p < 0,001$ ).
- Медіана площі під кривою інтенсивності болю за 11-бальною ЦРШ у спокої в часових точках впродовж 24 годин після перорального застосування першої дози лікарського засобу статистично значуще менша в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і становить 46,0 порівняно з контрольною групою (Кетанов) — 53,75 ( $p < 0,001$ ). При рухах даний показник становив 60,38 та 70,75 відповідно ( $p < 0,001$ ).
- Медіана суми різниць інтенсивності болю в спокої порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після перорального прийому лікарського засобу статистично значуще менше в основній групі (Неоспастил®) і становить -12,0 порівняно з контрольною групою (Кетанов) - -9,5 ( $p < 0,001$ ). При рухах даний показник становив -14,0 та -12,0 відповідно ( $p < 0,001$ ).
- Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем (оцінили ефективність як «відмінно» або «дуже добре» та не отримували інший анальгетик) впродовж перших 24 год. перорального застосування лікарського засобу, становила 76,6 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і 17,1 % в контрольній групі (ЛЗ Кетанов) ( $p < 0,001$ ).
- Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем (оцінили ефективність як «відмінно» або «дуже добре» та не отримували інший анальгетик) впродовж наступних 3-х діб перорального застосування ЛЗ, становила 79,3 % в основній групі (Неоспастил®) і 16,0 % в контрольній групі (Кетанов), ( $p < 0,001$ ).

### *Фармакокінетика.*

## Неоспастил®

У здорових добровольців після одноразового перорального застосування лікарського засобу Неоспастил® максимальні концентрації кеторолаку і пітофенону досягалися протягом 0,50 години, а для фенпіверинію — протягом 4,00 годин (медіана).

$C_{\max}$  та  $AUC_{0-t}$  у здорових добровольців після одноразового прийому лікарського засобу Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, натщесерце (середнє  $\pm$  СВ)

| Діюча речовина | $C_{\max}$ , нг/мл | $AUC_{0-t}$ , нг·год/мл |
|----------------|--------------------|-------------------------|
| Кеторолак      | 1102,4 $\pm$ 236,6 | 3490,3 $\pm$ 884,0      |
| Пітофенон      | 0,236 $\pm$ 0,084  | 0,633 $\pm$ 0,242       |
| Фенпівериній   | 0,017 $\pm$ 0,008  | 0,192 $\pm$ 0,060       |

$AUC_{0-t}$  — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (від нуля до останнього відбору крові);  
 $C_{\max}$  — максимальна концентрація в плазмі крові;  
СВ — стандартне відхилення.

У здорових добровольців після одноразового перорального застосування лікарського засобу Неоспастил® період напіввиведення кеторолаку, пітофенону та фенпіверинію становив (середнє  $\pm$  стандартне відхилення) 5,98  $\pm$  0,92 год, 3,75  $\pm$  1,90 год та 11,34  $\pm$  4,91 год відповідно.

Кеторолаку трометамін швидко та повністю абсорбується після перорального застосування з піковою концентрацією 0,87 мг/кг у плазмі крові через 45 хвилин після прийому разової дози 10 мг. У здорових добровольців термінальний період напіввиведення з плазми крові становить 4–6 годин (у середньому 5,4 години). В осіб літнього віку (середній вік 72 роки) він становить 6,2 години. Більше 99 % кеторолаку у плазмі крові зв'язується з білками. Кеторолак погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Незначна його кількість може бути виявлена в грудному молоці. В організмі здорової людини метаболізується менше 50 % введеної дози. Важливими метаболітами є глюкуронід-кон'югат та 4-гідрокси-кеторолак, метаболіти яких уже фармакологічно неактивні. У людини після застосування разової або багаторазових доз фармакокінетика кеторолаку є лінійною. Стаціонарні рівні у плазмі крові досягаються через 1 добу при застосуванні 4 рази на добу. При тривалому застосуванні змін не спостерігалось. Період напіввиведення з плазми крові зростає у пацієнтів із нирковою недостатністю та у літніх пацієнтів. Після введення разової внутрішньовенної дози об'єм розподілу становить 0,25 л/кг, період напіввиведення – 5 годин, а кліренс – 0,55 мл/хв/кг. Основним шляхом виведення кеторолаку та його метаболітів (кон'югатів та р-гідроксиметаболітів) є сеча (90 %), а решта виводиться з калом. Їжа, багата жирами та важкозасвоювана зменшує швидкість абсорбції, але не об'єм, тоді як антациди не впливають на абсорбцію кеторолаку.

Пітофенон і фенпівериній метаболізуються в печінці, переважно, шляхом окиснення, при цьому близько 90 % речовини у вигляді метаболітів виводяться з сечею і близько 10 % - з фекаліями у вигляді незміненої сполуки. Наявні дані, що період їх напіввиведення з плазми крові становить 10 годин. Окремі компоненти виводяться з грудним молоком.

## **Клінічні характеристики.**

## **Показання.**

Для короткочасного симптоматичного лікування помірного больового синдрому:

- при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова коліка, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, дисменорея, печінкова коліка, спазми шлунка і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів;
- після хірургічних втручань та діагностичних процедур на вісцеральних органах черевної порожнини та малого тазу.

## **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до кеторолаку, фенпіверинію, пітофенону або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі;
- бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
- бронхіальна астма в анамнезі;
- повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм;
- застосування як анальгезивного засобу перед і під час оперативного втручання, при маніпуляціях на коронарних судинах;
- застосування пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі;
- тяжка серцева недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л);
- підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові, високий ризик кровотечі;
- одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію, антикоагулянтами, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500–5000 одиниць кожні 12 годин);
- гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;

- вагітність, перейми та пологи;
- період годування груддю;
- аденома передміхурової залози II і III ступеня;
- атонія жовчного і сечового міхура;
- тахіаритмія;
- колаптоїдний стан;
- закритокутова глаукома;
- непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон.

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

Взаємодія Неоспастилу® з іншими лікарськими засобами обумовлена вмістом кеторолаку трометаміну.

Кеторолак у значній мірі зв'язується з білками плазми крові (в середньому на 99,2 %). Кеторолак не змінює фармакокінетику інших засобів через індукцію або інгібування ферментів.

Кеторолаку трометамін не впливає на зв'язування *дигоксину* з білками плазми крові. Дослідження *in vitro* показують, що при терапевтичних концентраціях *саліцилатів* (300 мкг/мл) зв'язування кеторолаку зменшувалося приблизно з 99,2 % до 97,5 %, що вказувало на потенційне дворазове збільшення рівнів незв'язаного кеторолаку в плазмі крові. Дигоксин, варфарин, ібупрофен, напроксен, піроксикам, ацетамінофен, фенітоїн і толбутамід у терапевтичних концентраціях не змінюють зв'язування кеторолаку трометаміну з білками плазми крові.

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

### ***Лікарські засоби, які не можна застосовувати разом із препаратом Неоспастил®***

*Ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗЗ.* Кеторолак не слід застосовувати разом з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, зокрема пацієнтам, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, через ризик виникнення тяжких побічних реакцій.

Кеторолак пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує концентрацію тромбоксану та подовжує час кровотечі. На відміну від тривалих ефектів застосування ацетилсаліцилової кислоти, функція тромбоцитів відновлюється протягом 24-48 годин після припинення прийому кеторолаку.

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

*Літій.* Протипоказане одночасне застосування НПЗЗ і препаратів літію.

*Пробенецид.* Супутній прийом кеторолаку трометаміну і пробенециду призводив до зниження

кліренсу кеторолаку, значного підвищення його плазмових рівнів і подовження періоду напіввиведення. Отже, одночасне застосування кеторолаку трометаміну і пробенециду протипоказане.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Тромболітичні засоби.* Одночасний прийом з НПЗЗ збільшує ризик кровотечі.

*Циклоспорин.* Як і при застосуванні всіх НПЗЗ, з обережністю слід одночасно призначати циклоспорин через підвищений ризик виникнення нефротоксичної дії.

*Такролімус.* НПЗЗ можуть збільшити ризик нефротоксичності.

*Опіїодні анальгетики.* Посилюється ефект опіїодних анальгетиків, що дає змогу зменшувати дозу останніх при знеболюванні.

*Хінолони.* У пацієнтів, які приймають хіноліни, може підвищуватися ризик виникнення судом.

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

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

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

*Недеполяризуючі міорелаксанти.* Досліджень супутнього застосування кеторолаку трометаміну і міорелаксантів не проводилося. Повідомлялося про випадки можливої взаємодії кеторолаку та недеполяризуючих міорелаксантів, яка призводила до апное.

*Протидіабетичні засоби.* НПЗЗ можуть посилити дію похідних сульфонілсечовини.

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

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

### **Особливості застосування.**

Епідеміологічні дані свідчать про те, що кеторолак може бути пов'язаний з вищим ризиком шлунково-кишкової токсичності порівняно з іншими НПЗП, особливо коли він застосовується поза дозволеними показаннями та/або протягом тривалого періоду часу.

Для зниження ризику розвитку небажаних ефектів лікування кеторолаком потрібно проводити протягом якнайменшого проміжку часу та у найнижчих дозах, необхідних для контролю болю. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів.

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

#### *Застосування пацієнтами літнього віку*

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

Збільшення такого роду ризику, пов'язаного з віком, характерне при застосуванні всіх НПЗЗ. У порівнянні з пацієнтами молодшого віку, у цих пацієнтів збільшений період напіввиведення з плазми крові і знижений кліренс у плазмі. Тому пацієнтам літнього віку не рекомендується

призначати Неоспастил® в добовій дозі, що перевищує 60 мг у перерахунку на кеторолаку трометамін (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Вплив на травний тракт.* У разі застосування НПЗЗ повідомлялося про шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразок або перфорації, що можуть бути летальними, у будь-який час протягом лікування з або без симптомів-передвісників або тяжких порушень з боку травного тракту в анамнезі. Ризик розвитку тяжких шлунково-кишкових кровотеч залежить від дозування препарату. Але побічні явища можуть виникати навіть при нетривалій терапії. Крім наявності в анамнезі виразкової хвороби, провокуючими факторами є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, антикоагулянтів, довготривала терапія НПЗЗ, паління, вживання алкогольних напоїв, літній вік та поганий стан здоров'я загалом. Більшість спонтанних повідомлень про небажані явища з боку травного тракту стосувалися пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, тому при лікуванні такої категорії хворих необхідна особлива уважність, а при виникненні підозри на побічні реакції лікарський засіб слід відмінити. Пацієнтам групи ризику слід призначати альтернативний вид терапії, до якої не входять НПЗЗ.

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

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ахалазія, пілородуоденальний стеноз). Багаторазове застосування лікарського засобу Неоспастил® у цих випадках може спричинити затримку виведення шлунково-кишкового вмісту. Застосування Неоспастилу® пацієнтам із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, атонією кишечника, запальними захворюваннями кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона, потребує особливої обережності і контролю лікаря.

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

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

або неповним гемостазом, препарати кеторолаку трометаміну застосовувати протипоказано. Кеторолаку трометамін не є анестетиком і не має седативних або анксиолітичних властивостей.

*Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок* (див. розділ «Протипоказання»). Як й інші НПЗЗ, кеторолак пригнічує синтез простагландинів та може проявляти токсичний вплив на нирки, тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок або із захворюваннями нирок в анамнезі. До групи ризику належать пацієнти з порушенням функції нирок, гіповолемією, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, пацієнти, які застосовують діуретики, та пацієнти літнього віку.

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

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

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

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

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може асоціюватися з незначним підвищенням ризику артеріальних тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або інсульт. Не можна виключити такий ризик і для кеторолаку.

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

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

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

*Системний червоний вовчак та змішані захворювання сполучної тканини.* У пацієнтів із системним червоним вовчаком та різними змішаними захворюваннями сполучної тканини підвищується ризик розвитку асептичного менінгіту.

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

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

*Гіперплазія передміхурової залози.* З обережністю застосовувати при гіперплазії передміхурової залози.

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Через відомий вплив НПЗЗ на серцево-судинну систему плода лікарські засоби, що містять кеторолак, протипоказано застосовувати під час вагітності (особливо у III триместрі). Застосування кеторолаку трометаміну протипоказане під час переймів та пологів, оскільки початок пологів може бути затриманий, а тривалість подовжена через пригнічення скоротливої функції матки. Підвищується ризик виникнення кровотечі як у матері, так і у дитини.

Оскільки кеторолак у низькій кількості проникає у грудне молоко, його не застосовують у період годування груддю через можливий негативний вплив інгібіторів синтезу простагландину на немовлят.

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

У деяких пацієнтів при застосуванні лікарських засобів, що містять кеторолаку трометамін, може виникнути запаморочення, сонливість, порушення зору, головний біль, вертиго, безсоння або депресія. Якщо у пацієнта спостерігаються ці або інші подібні побічні ефекти, він не повинен керувати автотранспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки бажано приймати під час або після їди.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю симптомів. Загальна тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів (навіть за парентерального введення кеторолаку з подальшим пероральним прийомом лікарського засобу Неоспастил®).

#### *Дорослі.*

Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 таблетку кожні 6 годин. У разі необхідності лікарський засіб можна застосовувати з інтервалом від 4 до 6 годин.

Не рекомендується застосовувати більше 4 таблеток на добу (що відповідає 40 мг кеторолаку трометаміну).

У той день, коли змінюють лікарську форму, для пацієнтів, які отримували кеторолак парентерально (у т. ч. Неоспастил®, розчин для ін'єкцій), а потім перейшли на пероральний прийом лікарського засобу Неоспастил®, комбінована доза кеторолаку трометаміну не повинна перевищувати 90 мг (60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів з масою тіла нижче 50 кг), а пероральна доза кеторолаку трометаміну як компонента лікарського засобу Неоспастил® не повинна перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше.

Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину та інших). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних лікарських засобів.

*Пацієнти літнього віку.* Пацієнтам віком понад 64 років рекомендовано призначати найнижче дозування. Загальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг (у перерахунку на кеторолаку трометамін).

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені, тому не рекомендовано призначати Неоспастил® пацієнтам цієї вікової групи.

## ***Передозування.***

*Симптоми:* загальмований стан, головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, пептичні виразки, ерозивний гастрит, шлунково-кишкова кровотеча; гіпервентиляція, гіпертензія, рідко – діарея, дезорієнтація, збудження, пригнічення дихання, кома, сонливість, запаморочення, дзвін у вухах, втрата свідомості, судоми. У разі тяжкого отруєння можливі гостра ниркова недостатність та ураження печінки. Повідомлялося про розвиток анафілактоїдних реакцій.

*Лікування.* промивання шлунка, застосування активованого вугілля. Необхідно забезпечити достатній діурез. Слід ретельно контролювати функцію нирок та печінки. За станом пацієнтів слід спостерігати принаймні протягом 4 годин після прийому потенційно токсичної дози. Часті або тривалі судоми слід лікувати шляхом внутрішньовенного введення діазепаму. Інші заходи можуть бути призначені залежно від клінічного стану пацієнта. Специфічний антидот відсутній. Використання форсованого діурезу, підлюговування сечі, гемодіалізу або переливання крові може бути неефективним через високе зв'язування кеторолаку з білками плазми крові.

## ***Побічні реакції.***

*З боку органів зору:* порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* бронхоспазм, задишка, астма, набряк легень.

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

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* порушення функції печінки, печінкова недостатність, гепатомегалія, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ.

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

*Метаболічні порушення та розлади харчування:* гіпонатріємія, гіперкаліємія, анорексія.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, дисгевзія, нервозність, неспокій, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, незвичайні сновидіння, депресія, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, гіперактивність, галюцинації, марення, гіперкінезія, збудливість, судоми, психотичні реакції,

патологічні думки, асептичний менінгіт (з відповідною симптоматикою: ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація), відчуття тривоги, дезорієнтація, розлади мислення.

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

*З боку крові та лімфатичної системи:* пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, анемія (апластична, гемолітична), еозинофілія, можливе виникнення крововиливів під шкіру, гематом, носової кровотечі, зниження швидкості згортання крові, подовження часу кровотечі та підвищення післяопераційної кровоточивості ран, набряк пальців рук, щиколоток і/або стоп.

*З боку імунної системи:* анафілактичні реакції, кропив'янка, пурпура, бронхоспазм, набряк гортані, ангіоневротичний набряк, задишка, артеріальна гіпотензія, припливи, ексfolіативний дерматит, бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших НПЗЗ. Вони також можуть спостерігатися в осіб з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, бронхоспастичної реактивності (наприклад, астма та поліпи в носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть бути летальними.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації, синдром Лаелла, бульозні реакції, ексfolіативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, макулопапульозні та мокнучі висипання.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* міалгія, функціональні порушення.

*З боку репродуктивної системи:* жіноче безпліддя.

*Загальні розлади:* астенія, нездужання, набряки, підвищення температури тіла, підвищена пітливість, збільшення маси тіла.

-

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

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

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