

Состав

действующее вещество: ketorolac;

1 флакон содержит кеторолака трометамин 0,63 г

(1 доза содержит 15,75 мг кеторолака трометамин);

вспомогательные вещества: декспантенол, калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, динатрия эдетат (трилон Б), метилпарабен (метилпарагидроксибензоат) (е 218), вода очищенная.

Лекарственная форма

Спрей назальный дозированный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость желтого цвета со специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, воздействующие на опорно-двигательный аппарат.

Противовоспалительные и противоревматические средства. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Лекарственное средство АСПРИКС содержит Кеторолак - нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Кеторолак представляет собой анальгетик, который ингибирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ), ранний компонент каскада арахидоновой кислоты, что приводит к снижению синтеза простагландинов, тромбоксанов и простаглицлина.

Кеторолак является мощным ингибитором синтеза простагландинов *in vitro*. Концентрации кеторолака, которые были достигнуты во время терапии, вызывали эффекты *in vivo*. Простагландины повышают чувствительность афферентных нервов и усиливают действие брадикинина, стимулируя боль, в моделях на животных. Простагландины являются медиаторами воспаления. Поскольку кеторолак является ингибитором синтеза простагландинов, механизм его действия может быть обусловлен снижением уровня простагландинов в

периферических тканях.

Фармакокинетика

Периоды полураспада при интраназальном и внутримышечном введении кеторолака похожи. Биодоступность кеторолака в дозе 31,5 мг при интраназальном введении составляет примерно 60% по сравнению с внутримышечным (см. таблицу).

Фармакокинетические параметры кеторолака после внутримышечного и интраназального введения.

	C_{\max} (СВ) нг/мл	t_{\max} (диапазон) часы	$AUC_{0-\infty}$ (СВ) нг · час/мл	$T_{1/2}$ (СВ) часы
Внутримышечно 30 мг (1,0 мл раствора 30 мг/мл)	2382,2 (432,7)	0,75 (0,25-1,03)	11152,8 (4260,1)	4,80 (1,18)
Интраназально 31,5 мг (2 x 100 мкл 15 % раствора)	1805,8 (882,8)	0,75 (0,50-2,00)	7477,3 (3654,4)	5,24 (1,33)
Внутримышечно 15 мг (0,5 мл раствора 30 мг/мл)	1163,4 (279,9)	0,75 (0,25-1,50)	5196,3 (2076,7)	5,00 (1,72)

C_{\max} – максимальная концентрация в плазме крови; t_{\max} – время достижения максимальной плазменной концентрации; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «концентрация-время»; $T_{1/2}$ – период полураспада; СВ – стандартное отклонение.

Абсорбция.

В исследовании, в котором кеторолак (31,5 мг) вводили интраназально здоровым добровольцам 4 раза в сутки в течение 5 дней, показатели C_{\max} , T_{\max} и AUC после последней дозы были сопоставимы с результатами, полученными при

исследовании с однократным введением. Накопление кеторолака в особых групп пациентов, таких как пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с почечной недостаточностью или с заболеваниями печени, не изучалось.

Распределение.

Сцинтиграфическая оценка распределения кеторолака после интраназального дозирования показала, что большая часть кеторолака локализуется в полости носа и глотки, менее 20 % локализуется в пищеводе и желудке и нулевая или незначительное количество – в легких (< 0,5 %).

Средний очевиден объем ($V\beta$) кеторолака после полного распределения составлял около 13 л. Этот параметр был определен по данным однократного введения. Рацемат кеторолака показал высокую способность связываться с белками плазмы крови (99,2 %). Однако концентрации в плазме крови более 10 мкг/мл будут занимать примерно 5% участков связывания альбумина.

Таким образом, несвязанная часть для каждого энантиомера будет постоянной в течение терапевтического диапазона. Однако снижение альбумина в сыворотке крови приведет к повышению концентрации свободного препарата.

Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамида не влияют на связывание кеторолака с белками плазмы крови. Исследования *in vitro* показали, что при терапевтических концентрациях салицилата (300 мг/мл) связывание кеторолака снижается примерно на 99,2–97,5 %, что является возможным двукратным увеличением уровня несвязанного кеторолака в плазме крови. Исследования *in vitro* показали, что при достижении концентрации кеторолака в плазме крови 5-10 мкг/мл и связывании варфарина с белками плазмы крови концентрация кеторолака незначительно снижается (99,3 % по сравнению с 99,5 %).

Кеторолак выделяется в грудное молоко.

Метаболизм.

Кеторолак в значительной степени метаболизируется в печени. Продуктами метаболизма являются гидроксилированные и конъюгированные формы исходного лекарственного средства. Продукты метаболизма и некоторое количество неизмененного лекарственного средства выводятся с мочой. В исследованиях на животных и с участием людей нет доказательств того, что кеторолак индуцирует или ингибирует печеночные ферменты, способные метаболизировать себя или другие лекарственные средства.

Экскреция.

Основным путем выведения кеторолака и его метаболитов почечный. Примерно 92 % введенной дозы определяется в моче: 40 % - в виде метаболитов и 60 % - в виде неизмененного кеторолака. Примерно 6% дозы выводится с калом. В исследовании однократной дозы кеторолака 10 мг (n = 9) было продемонстрировано, что S-энантиомер выводится вдвое быстрее R-энантиомер, а клиренс не зависит от способа введения. Это означает, что соотношение плазменных концентраций S-энантиомера / R-энантиомера после каждой дозы уменьшается со временем. Различия между S-и R-формами в организме человека незначительны или отсутствуют.

Период полувыведения S-энантиомера кеторолака составляет примерно 2,5 часа (CV ± 0,4), а R-энантиомера - 5 часов (CV ± 1,7). В других исследованиях сообщалось, что период полувыведения рацемата составляет 5-6 часов.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов.

Пациенты пожилого возраста.

При однократном интраназальном введении кеторолака (31,5 мг) было проведено сравнительное исследование фармакокинетических показателей у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и пациентов в возрасте < 65 лет. Влияние кеторолака было увеличено на 23% у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 65 лет. После дозирования пожилым и взрослым младшим пациентам на 0,75 часа наблюдались пиковые концентрации 2028 нг/мл и 1840 нг/мл соответственно. У пожилых пациентов наблюдался больший конечный период полувыведения по сравнению со взрослыми младшими пациентами (4,5 часа против 3,3 часа соответственно).

Расовая принадлежность.

Фармакологических различий у пациентов, принадлежащих к различным расам, выявлено не было.

Печеночная недостаточность.

Значения периода полувыведения, AUC_{∞} и C_{\max} у 7 пациентов с заболеванием печени существенно не отличались от показателей у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность.

Опираясь только на данные, полученные после однократного введения препарата, средний период полувыведения кеторолака у пациентов с

нарушениями функции почек составляет 6-19 часов и зависит от выраженности нарушений. Корреляции между клиренсом креатинина и общим клиренсом кеторолака у пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек почти нет ($r = 0,5$).

У пациентов с заболеваниями почек значение AUC_{∞} каждого из энантиомеров повышается почти на 100% по сравнению со здоровыми добровольцами. Объем распределения удваивается для S-энантиомера и увеличивается на 1/5 для R-энантиомера. Увеличение объема распределения кеторолака указывает на увеличение несвязанной фракции.

Отношение AUC_{∞} энантиомеров кеторолака у здоровых добровольцев и пациентов осталось похожим, что указывает на неселективную экскрецию энантиомеров у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами.

Аллергический ринит.

Сравнение фармакокинетики кеторолака у пациентов с аллергическим ринитом с данными предыдущего исследования на здоровых добровольцах не показало отличий, которые бы имели клиническое влияние на уровень безопасности и эффективности применения кеторолака.

Исследование взаимодействия лекарственных средств.

Ацетилсалициловая кислота.

При применении НПВП с ацетилсалициловой кислотой степень их связывания с белками плазмы крови снижался, хотя клиренс несвязанной формы НПВП не менялся. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна (см. раздел «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Другие назальные лекарственные средства.

Было проведено исследование с участием пациентов с симптоматическим аллергическим ринитом для оценки влияния препаратов для назального применения на основе оксиметазолина гидрохлорида и флутиказону пропионата на фармакокинетику кеторолака.

Пробенецид.

Одновременное применение перорального кеторолака и пробенецида привело к снижению клиренса и объема распределения кеторолака и повышению его концентрации в плазме крови (общий AUC увеличилась почти в 3 раза – с 5,4

мкг/ч/мл до 17,8 мкг/ч/мл), конечный период полувыведения повысился почти в 2 раза - с 6,6 часа до 15,1 часа.

Показания

Кратковременное лечение боли (до 5 дней) умеренной и умеренно сильной интенсивности, который требует обезболивания на опиоидном уровне.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кеторолаку (анафилактические реакции и серьезные кожные реакции) или к любому компоненту препарата;
- активная пептическая язва, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или перфорация;
- бронхиальная астма, крапивница или другие аллергические реакции в анамнезе, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (из-за возможности возникновения тяжелых, иногда летальных, анафилактических реакций);
- не применяют как анальгезирующее средство перед и во время оперативного вмешательства;
- не применяют в течение послеоперационного периода на фоне аортокоронарного шунтирования;
- тяжелая почечная недостаточность или риск возникновения почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости;
- не применяют при схватках и родах (через тормозное влияние на синтез простагландинов кеторолак может негативно повлиять на кровообращение плода и ингибировать сокращение матки, тем самым увеличивая риск возникновения маточного кровотечения);
- пациенты с подозреваемым или подтвержденным цереброваскулярным кровотечением, геморрагическим диатезом, включая нарушения свертывания крови и высокий риск кровотечения;
- одновременное применение с пробенецидом;
- одновременное применение с пентоксифиллином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Препараты, влияющие на гемостаз.

Кеторолак и антикоагулянты, такие как варфарин, оказывают синергический эффект на кровотечение. Одновременное применение кеторолака и антикоагулянтов повышает риск возникновения серьезного кровотечения по сравнению с применением каждого из этих препаратов отдельно.

Серотонин, высвобождаемый тромбоцитами, играет важную роль в гемостазе. Исследование типа «случай-контроль» и когортные эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение лекарственных средств, которые препятствуют обратному захвату серотонина и НПВП повышает риск возникновения кровотечения более, чем применение НПВП в виде монотерапии.

При одновременном применении кеторолака и пентоксифиллина существует повышенный риск кровотечения.

Следует осуществлять мониторинг пациентов, которые одновременно применяют кеторолак и антикоагулянты (например, варфарин), антитромбоцитарные препараты (например, ацетилсалициловая кислота), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИЗОСН) на предмет возникновения кровотечения (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Ацетилсалициловая кислота.

Контролируемые клинические исследования показали, что одновременное применение НПВП и ацетилсалициловой кислоты в дозе, которая оказывает обезболивающий эффект, не вызывает никакого большего терапевтического эффекта, чем применение НПВП отдельно. В клиническом исследовании одновременное применение НПВП и ацетилсалициловой кислоты сопровождалось значительным повышением частоты побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с применением НПВП отдельно (см. раздел «особенности применения»).

Обычно не рекомендуется одновременное применение кеторолака и ацетилсалициловой кислоты в обезболивающих дозах из-за повышенного риска возникновения кровотечения (см. раздел «особенности применения»). Нельзя применять кеторолак вместо ацетилсалициловой кислоты в низких дозах для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и β -блокаторы.

НПВП могут уменьшать гипотензивное действие ингибиторов АПФ, БРА и β -блокаторов (включая пропранолол).

Одновременное применение НПВП с ингибиторами АПФ или БРА у пациентов пожилого возраста, у пациентов с обезвоживанием (в том числе в результате терапии диуретиками), а также у пациентов с нарушениями работы почек может привести к нарушению функции почек, в том числе к острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно обратимы.

При одновременном применении кеторолака и ингибиторов АПФ, БРА или β -адреноблокаторов следует проводить мониторинг артериального давления, чтобы убедиться в достижении необходимого уровня артериального давления.

При одновременном применении кеторолака и ингибиторов АПФ или БРА у пациентов пожилого возраста и у лиц с обезвоживанием или нарушениями функции почек следует проводить мониторинг на предмет возникновения признаков нарушения функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

Во время одновременного применения этих лекарственных средств пациентам следует употреблять надлежащее количество жидкости. В начале одновременного применения этих препаратов и периодически после этого следует проводить оценку функции почек.

Диуретики.

Клинические исследования, а также постмаркетинговые наблюдения показали, что у некоторых пациентов НПВП могут снижать натрийуретическое действие петлевых диуретиков (например, фуросемида) и тиазидных диуретиков. Этот эффект объясняется ингибированием НПВП синтеза простагландинов в почках.

При одновременном применении лекарственного средства АСПРИКС с диуретиками следует наблюдать за пациентами на предмет появления признаков почечной недостаточности, дополнительно убеждаясь в эффективности диуретика, включая антигипертензивное действие (см. раздел «особенности применения»).

Дигоксин.

Сообщалось, что одновременное применение кеторолака с дигоксином приводит к повышению концентрации дигоксина в сыворотке крови и удлинению периода его полувыведения.

Во время одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с дигоксином следует осуществлять мониторинг уровня дигоксина в сыворотке

крови.

Литий.

НПВП вызывали повышение уровня лития в плазме крови и снижение почечного клиренса лития. Средняя минимальная концентрация лития повышалась на 15 %, а почечный клиренс снижался примерно на 20 %. Этот эффект объясняется ингибированием НПВП синтеза простагландинов в почках.

При одновременном применении лекарственного средства АСПРИКС с препаратами лития следует осуществлять мониторинг признаков токсического действия лития на пациентов.

Метотрексат.

Одновременное применение НПВП и метотрексата может приводить к повышению риска токсичности метотрексата (например, нейтропении, тромбоцитопении, нарушения функции почек).

В течение одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с метотрексатом следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет токсичности метотрексата.

Циклоспорин.

Одновременное применение кеторолака с циклоспорином может повышать уровень нефротоксичности последнего.

В течение одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с циклоспорином следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет признаков нарушения функции почек.

НПВП и салицилаты.

Одновременное применение кеторолака с другими НПВП или салицилатами (например, дифлунизал и салат) повышает риск токсичности для желудочно-кишечного тракта с незначительным повышением эффективности или без повышения вообще (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение кеторолака с другими НПВП или салицилатами не рекомендуется.

Пеметрексед.

Одновременное применение кеторолака и пеметрекседу может повышать риск связанной с применением пеметрекседу миелосупрессии и токсического

действия на почки и желудочно-кишечный тракт (см. инструкция для медицинского применения пеметрекседу).

При одновременном применении кеторолака и пеметрекседу пациентам с нарушениями функции почек, клиренс креатинина у которых колеблется от 45 мл/мин до 79 мл/мин, следует контролировать признаки миелосупрессии и токсического действия на почки и желудочно-кишечный тракт.

Следует избегать применения НПВП с коротким периодом полувыведения (например, диклофенак и индометацин) в течение 2 дней до и после, а также в день применения пеметрекседу.

В случае отсутствия данных относительно потенциального взаимодействия между пеметрекседом и НПВП с более длительным периодом полувыведения (например, мелоксикам и набуметон) пациентам, которые применяют эти НПВП, следует прекратить их применение минимум за 5 дней до применения пеметрекседу, в день применения пеметрекседу и в последующие 2 дня после его применения.

Пробенецид.

Сопутствующий прием кеторолака и пробенецида приводит к повышению его плазменных уровней и периода полувыведения.

Одновременное применение кеторолака и пробенецида противопоказано.

Противоэпилептические препараты.

Сообщалось о единичных спорадических случаях судорог в течение одновременного применения кеторолака и противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин).

В течение одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с противоэпилептическими препаратами следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет возникновения судорог.

Психотропные средства.

При одновременном применении кеторолака и психотропных средств (флуоксетин, тиотексен, алпразолам) сообщалось о возникновении галлюцинаций.

В течение одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с психотропными средствами следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет возникновения галлюцинаций.

Неполяризующие миорелаксанты.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях возможного взаимодействия кеторолака и неполяризующих миорелаксантов, которая приводила к апноэ. Официальных исследований сопутствующего применения кеторолака и миорелаксантов не проводилось.

В течение одновременного применения лекарственного средства АСПРИКС с неполяризуемыми миорелаксантами следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет возникновения апноэ.

Особенности применения

Кардиоваскулярные и тромботические эффекты.

Клинические исследования нескольких селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 группы НПВП продолжительностью до 3 лет продемонстрировали повышенный риск возникновения серьезных побочных тромботических событий, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые могут быть летальными. Исходя из имеющихся данных, неясно, является ли риск развития тромботических сердечно-сосудистых осложнений сходным для всех НПВП. Относительное повышение частоты серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с частотой на начальном уровне, которое связывают с применением НПВП, происходит как у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их возникновения, так и у пациентов без таких заболеваний и факторов. Однако пациенты с известным сердечно-сосудистым заболеванием или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний имели еще более высокую абсолютную частоту серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений из-за повышенной частоты этих факторов и заболеваний на начальном уровне. В некоторых обсервационных исследованиях было установлено, что этот повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений появлялся уже на первых неделях лечения. Повышение риска тромботических сердечно-сосудистых осложнений наиболее стабильно наблюдали при применении препарата в высоких дозах.

Для минимизации потенциального риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, применяющих НПВП, следует использовать минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного периода лечения. Врачи и пациенты должны внимательно наблюдать за развитием таких реакций в течение всего курса лечения даже в случае отсутствия в прошлом симптомов со стороны сердечно-сосудистой

системы. Следует сообщить пациентам о симптомах серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые необходимо принять в случае их возникновения.

Прямые доказательства того, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты снижает повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением НПВП, отсутствуют. Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и НПВП, такого как кеторолак, повышает риск серьезных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особенности применения»).

Состояние после хирургической операции по аортокоронарному шунтированию.

В двух крупных контролируемых клинических исследованиях применения селективного к ЦОГ-2 НПВП для контроля боли в первые 10-14 дней после аортокоронарного шунтирования была выявлена повышенная частота случаев инфаркта миокарда и инсульта. Применение НПВП при аортокоронарном шунтировании противопоказано (см. раздел «противопоказания»).

Пациенты после инфаркта миокарда.

В процессе обсервационных исследований, проведенных Датским национальным реестром, было продемонстрировано, что пациенты, которые применяли НПВП в период после инфаркта миокарда, находились под повышенным риском повторного инфаркта, летального исхода, вызванного сердечно-сосудистым заболеванием, и летального исхода по любой причине, начиная с первой недели лечения. В той же группе среди пациентов, которые применяли НПВП, частота летального исхода в первый год после инфаркта миокарда составляла 20 случаев на 100 человеко-лет по сравнению с 12 случаями на 100 человеко-лет среди пациентов, которые не применяли НПВП. Хотя абсолютное количество летальных исходов уменьшается после первого года после инфаркта миокарда, анализ результатов по крайней мере четырех последующих лет дальнейшего наблюдения продемонстрировал, что повышенный относительный риск летальных исходов у пациентов, применявших НПВП, сохраняется.

Следует избегать применения лекарственного средства АСПРИКС пациентам с недавним инфарктом миокарда, кроме случаев, когда ожидаемая польза от лечения будет преобладать риск рецидива тромботического сердечно-сосудистого осложнения. Если лекарственное средство АСПРИКС применяют пациентам с недавним инфарктом миокарда, следует осуществлять мониторинг пациента на предмет появления признаков ишемии сердца.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Препарат противопоказан пациентам с активной пептической язвой и/или желудочно-кишечным кровотечением и пациентам с недавним желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией (см. раздел «Противопоказания»). Кеторолак может вызывать тяжелые побочные реакции со стороны ЖКТ, включая воспаление, кровотечение, изъязвление и перфорацию пищевода, желудка, кишечника, которые могут быть летальными. Эти побочные явления могут возникать у пациентов, которые применяют препарат, в любое время, с симптомами-предвестниками или без них). Только у одного из пяти пациентов, применявших НПВП, возникшие серьезные симптомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются симптоматическими. Язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сильное кровотечение или перфорация возникали примерно у 1 % пациентов, которые получали лечение НПВП в течение 3-6 месяцев, и примерно у 2-4 % пациентов, которые получали лечение НПВП в течение одного года. Но побочные явления могут возникать даже при непродолжительной терапии.

Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации.

Пациенты с ранее перенесенной язвенной болезнью и/или желудочно-кишечным кровотечением, которые получали лечение НПВП, имели более чем в 10 раз повышен риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения в отличие от пациентов, которые не имели такого фактора риска. Другими факторами, которые повышают риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения, является более длительная терапия НПВП, одновременное применение пероральных кортикостероидов, ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов или СИОЗС, курение, употребление алкогольных напитков, пожилой возраст и плохое состояние здоровья в целом. Большинство спонтанных отчетов о летальных исходах из-за заболеваний желудочно-кишечного тракта касались пожилых или ослабленных пациентов младшего возраста. Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени и/или коагулопатией имеют повышенный риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения.

Стратегия минимизации рисков со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, применяющих НПВП:

- применять самую низкую эффективную дозу кеторолака в течение кратчайшего возможного периода;
- избегать применения более чем одного НПВП одновременно;
- пациентам из группы риска, для которых ожидаемая польза не превышает риск возникновения кровотечения, назначить альтернативный вид терапии, в которую не входят НПВП (препарат противопоказан пациентам с

активным желудочно-кишечным кровотечением);

- постоянно наблюдать за признаками и симптомами образования язвы желудочно-кишечного тракта и/или кровотечения во время терапии НПВП;
- при возникновении нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта немедленно отменить препарат;
- пациенты, которые применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, должны находиться под постоянным наблюдением врача из-за риска возникновения желудочно-кишечного кровотечения;
- с осторожностью применять препарат пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в анамнезе из-за риска их обострения.

Применение пациентам с нарушениями функции печени.

Значительные повышения АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза за норму) в сыворотке крови наблюдались в контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1% пациентов. Кроме того, были сообщения о единичных случаях тяжелых печеночных реакций, включая летальный фульминантный гепатит, некроз печени и печеночную недостаточность.

Повышение показателей АЛТ и АСТ (менее чем в 3 раза за норму) наблюдалось у 15% пациентов, которые применяли НПВП, в том числе кеторолак.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных признаках и симптомах гепатотоксичности (например, тошнота, усталость, вялость, диарея, зуд, желтуха, боль в правом подреберье и симптомы гриппа). Применение кеторолака отменяют в случае появления клинических симптомов развития заболевания печени или системных проявлений, таких как эозинофилия, сыпь.

Артериальная гипертензия.

Применение НПВП, в том числе кеторолака, может привести к развитию артериальной гипертензии или ухудшение уже существующей артериальной гипертензии, и в каждом случае возможно повышение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, диуретики группы тиазидов или петлевые диуретические средства, может наблюдаться нарушение ответа на эти лекарственные средства при применении НПВП (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечная недостаточность и отеки.

Результаты совместного мета-анализа «Trialists' Collaboration» и результаты рандомизированных контролируемых исследований коксибу и традиционных НПВП продемонстрировали приблизительно двукратное повышение случаев госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациентов, которые получали селективные и неселективные к ЦОГ-2 препараты, и пациентов, которые применяли неселективные НПВП, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

В исследовании Датского национального реестра у пациентов с сердечной недостаточностью применение НПВП повышало риск инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и летального исхода.

Кроме того, некоторые пациенты, которые применяли НПВП, наблюдали задержку жидкости и отек. Применение кеторолака может ослаблять сердечно-сосудистые эффекты нескольких лекарственных средств, которые применяются для лечения этих заболеваний (например, диуретики, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует избегать применения лекарственного средства АСПРИКС пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, кроме случаев, когда ожидаемая польза от лечения будет преобладать риск нарушения сердечной недостаточности. Если лекарственное средство АСПРИКС применяют пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, следует осуществлять мониторинг признаков нарушения сердечной недостаточности.

Применение пациентам с нарушениями функции почек.

Кеторолак и его метаболиты выводятся преимущественно почками. Пациенты с пониженным клиренсом креатинина будут иметь сниженный клиренс препарата. Лекарственное средство АСПРИКС противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «противопоказания»).

Нефротоксичность.

Длительное применение НПВП приводило к медулярному некрозу почек и другим повреждениям почек.

Нефротоксичность наблюдалась также у пациентов, у которых компенсирующую роль в поддержании почечной перфузии играют почечные простагландины. У таких пациентов применение НПВП может вызывать зависимое от дозы уменьшение продуцирования простагландинов и, как следствие, уменьшение почечного кровотока, что может вызвать выраженную декомпенсацию функции почек. К группе повышенного риска развития этих реакций относятся пациенты,

имеющие нарушения функции почек, обезвоживание, гиповолемию, сердечную недостаточность, дисфункцию печени, пациенты, которые принимают диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, а также пациенты пожилого возраста. Прекращение применения препарата обычно сопровождается возвращением к состоянию, наблюдавшемуся до начала лечения.

В контролируемых клинических исследованиях информация о применении кеторолака пациентам с прогрессирующим заболеванием почек отсутствует. Влияние кеторолака на почки может ускорять прогрессирование уже имеющегося нарушения функции почек у пациентов.

Перед началом применения лекарственного средства АСПРИКС следует откорректировать обезвоживание или гиповолемией, если они имеются у пациента. У пациентов с нарушениями функции почек или печени, сердечной недостаточностью, обезвоживанием или гиповолемией во время применения лекарственного средства АСПРИКС следует осуществлять мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лекарственное средство АСПРИКС применяют пациентам с прогрессирующим заболеванием почек, следует осуществлять мониторинг состояния пациентов на предмет появления признаков нарушения функции почек.

Гиперкалиемия.

Случаи повышения концентрации калия в сыворотке крови, в том числе гиперкалиемия, были зарегистрированы при применении НПВП, даже у некоторых пациентов без нарушения функции почек. У пациентов с нормальной функцией почек эти эффекты были связаны с гипоренинемически-гипоальдостероническим состоянием.

Анафилактические реакции.

Применение кеторолака было связано с развитием анафилактических реакций у пациентов с известной гиперчувствительностью к кеторолаку или без нее, а также у пациентов с аспириновой астмой. При возникновении анафилактических реакций необходимо обратиться за медицинской помощью.

Обострение бронхиальной астмы, связанное с чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Часть пациентов с бронхиальной астмой может иметь аспириновую астму, которая может включать хронический риносинусит, осложненный носовыми полипами; тяжелый, потенциально летальный бронхоспазм; непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других НПВП. Поскольку перекрестная

реактивность между ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП была зарегистрирована у таких чувствительных к ацетилсалициловой кислоте пациентов, применение лекарственного средства АСПРИКС противопоказано пациентам с такой формой чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (см. раздел «противопоказания»). При применении лекарственного средства АСПРИКС пациентам с уже существующей бронхиальной астмой (без известной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте) следует осуществлять мониторинг пациентов на предмет изменения признаков и симптомов бронхиальной астмы.

Серьезные кожные реакции.

Кеторолак может вызвать развитие серьезных побочных реакций со стороны кожи, таких как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, что может быть летальным. Эти серьезные реакции могут развиваться без предупреждающих симптомов.

Пациентов необходимо сообщить о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и о необходимости прекращения применения лекарственного средства АСПРИКС при первом появлении высыпания на коже или любых других признаков гиперчувствительности. Кеторолак противопоказан пациентам с наличием в анамнезе серьезных кожных реакций на НПВП (см. раздел «Противопоказания»).

Преждевременное закрытие артериального протока плода.

Кеторолак может вызывать преждевременное закрытие артериального протока, поэтому следует избегать применения препарата беременным женщинам начиная с 30-й недели беременности (III триместр беременности) (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Гематологическая токсичность.

У пациентов, которые применяли НПВП, были зарегистрированы случаи анемии. Это может быть обусловлено скрытой или значительной потерей крови, задержкой жидкости или эффектом на эритропоэз, который еще полностью не описан. Если у пациента при применении кеторолака имеются какие-либо признаки или симптомы анемии, следует осуществлять мониторинг уровня гемоглобина или показателя гематокрита. Противопоказано применение кеторолака пациентам с повышенным риском кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Кеторолак может повышать риск возникновения кровотечения. Такие сопутствующие факторы, как нарушение свертываемости крови или

одновременное применение варфарина, других антикоагулянтов, антиагрегантов (например, ацетилсалициловой кислоты), СИОЗС и СИОЗСН, могут повышать этот риск. Следует осуществлять мониторинг таких пациентов на предмет появления признаков кровотечения (см. раздел «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Исследования одновременного применения кеторолака и профилактических низких доз гепарина (2500-5000 ЕД каждые 12 часов), варфарина и декстрана не проводились, поэтому такой режим тоже может повышать риск появления кровотечения. Поскольку данные подобных исследований отсутствуют, необходимо оценить соотношение пользы и рисков и применять такую сопутствующую терапию пациентам с особой осторожностью. За состоянием пациентов, принимающих другие лекарственные средства, негативно влияющие на гемостаз, при применении кеторолака следует пристально наблюдать. Серьезные побочные реакции, связанные с возникновением кровотечения, чаще встречались у пациентов, которые применяли кеторолак, в отличие от тех, которые применяли плацебо. Клинические исследования и опыт постмаркетинговой терапии кеторолаком (внутримышечное и внутривенное введение) свидетельствуют о послеоперационных гематомах и появлении кровотечения в ране при периоперационном применении. Поэтому применять лекарственное средство АСПРИКС в послеоперационном периоде необходимо с осторожностью, особенно пациентам с повышенным риском возникновения кровотечения.

Маскировка воспаления и повышенной температуры.

Фармакологическая активность кеторолака, заключается в уменьшении воспаления и, возможно, в снижении повышенной температуры, может уменьшить практическую ценность диагностических признаков при выявлении инфекций.

Мониторинг результатов лабораторных анализов.

Поскольку серьезные желудочно-кишечные кровотечения, гепатотоксичные и повреждения почек могут возникнуть без предупреждающих симптомов и признаков, следует рассмотреть возможность мониторинга пациентов, которые применяют препарат в течение длительного периода с периодическим выполнением общего и биохимического анализов крови (см. раздел «Особенности применения»).

Воздействие на глаза.

Необходимо избегать контакта лекарственного средства АСПРИКС с глазами. При попадании препарата в глаза необходимо промыть их водой или соевым

раствором. В случае раздражения глаз, которое не исчезает в течение одного часа, необходимо обратиться к врачу.

Ограничения по применению.

Общая продолжительность применения лекарственного средства АСПРИКС отдельно или последовательно с другими формами кеторолака не должна превышать 5 дней. Лекарственное средство АСПРИКС не следует применять одновременно с другими формами кеторолака или другими НПВП.

Пациенты пожилого возраста.

Применять кеторолак пациентам пожилого возраста необходимо с осторожностью. Пациенты пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста, имеют больший риск развития серьезных побочных реакций, ассоциированных с применением НПВП, как побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и/или со стороны почек. Если предполагаемая польза для пациентов пожилого возраста выше, чем потенциальные риски, следует начинать применение препарата с самой низкой дозы и проводить мониторинг состояния пациента относительно развития побочных реакций. Узнав ответ пациента на начальную терапию лекарственным средством АСПРИКС, необходимо откорректировать дозу и частоту применения в соответствии с особенностями пациента. Известно, что кеторолак и его метаболиты в значительной степени выделяются почками, поэтому риск возникновения побочных реакций может быть выше у пациентов с нарушениями функции почек. Применять кеторолак пациентам пожилого возраста необходимо с осторожностью, поскольку они имеют больший риск снижения функции почек. Необходимо проводить постоянный мониторинг функции почек.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Лекарственное средство не влияет на управление автотранспортом и работу с другими механизмами. Но следует учитывать возможность побочных реакций со стороны нервной системы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение кеторолака в течение III триместра беременности повышает риск преждевременного закрытия артериального протока плода, поэтому следует избегать применения препарата беременным женщинам начиная с 30-й недели беременности (III триместр беременности).

Исследования применения кеторолака беременным женщинам не проводились. Данные обсервационных исследований относительно потенциальных эмбриофетальных рисков применения НПВП женщинам в течение I или II триместров беременности являются неубедительными.

В общей популяции пациентов США, независимо от влияния препарата, все клинически установленные случаи беременности характеризуются фоновой частотой 2-4% значительных врожденных дефектов и 15-20% потери плода во время беременности.

В репродуктивных исследованиях на животных у кроликов и крыс, которым применяли кеторолак в дозах в 0,6 и 1,5 раза выше максимальной рекомендуемой интраназальной дозы для человека, что составляет 31,5 мг 4 раза в сутки, не было выявлено тератогенности и других неблагоприятных результатов развития плода.

Исходя из данных, полученных на животных, было доказано, что простагландины играют важную роль в регуляции проницаемости сосудов эндометрия, имплантации бластоцист и децидуализации. В исследованиях на животных введение ингибиторов синтеза простагландинов, например кеторолака, приводило к повышению частоты пре- и постимплантационных потерь.

Схватки и роды.

Исследования влияния кеторолака на схватки или роды не проводились. В исследованиях на животных кеторолак ингибировал синтез простагландинов, вызывая задержку родов и повышая частоту мертворождения.

Данные, полученные для человека.

Отсутствуют адекватные и контролируемые исследования применения кеторолака беременным женщинам.

Данные, полученные для животных.

Репродуктивные исследования проводились во время органогенеза с использованием ежедневной пероральной дозы кеторолака 3,6 мг/кг (в 0,6 раза выше системного воздействия на человека при рекомендуемой максимальной интраназальной дозе, что составляет 31,5 мг в сутки, исходя из AUC) у кроликов и 10 мг/кг (в 1,5 раза выше AUC для человека) у крыс. Эти исследования не выявили доказательств тератогенности и других неблагоприятных результатов развития. Поскольку дозы для животных были ограничены токсичностью для матери, не может достаточно оценить потенциал возникновения неблагоприятных последствий развития у человека при применении кеторолака.

Кормление грудью.

Кеторолак выделяется в грудное молоко. Польза для здоровья и развития ребенка от грудного кормления следует оценивать в сравнении с клинической потребности матери в лекарственном средстве, а также любыми потенциальными побочными эффектами кеторолака или влиянием основного заболевания матери на младенца.

Применять лекарственное средство АСПРИКС женщинам, кормящим грудью, следует с осторожностью. Имеющаяся информация не продемонстрировала случаев каких-либо конкретных побочных эффектов у грудных детей. При возникновении любых побочных реакций необходимо обратиться к врачу.

Ограниченные данные одного опубликованного исследования с участием 10 матерей, которые кормили грудью в течение 2-6 дней после родов, свидетельствуют о низком содержании кеторолака в грудном молоке. Уровни были неопределенными (менее 5 мг/мл) у 4 пациентов. После однократного введения 10 мг кеторолака наблюдалась максимальная его концентрация в молоке – 7,3 нг/мл, а максимальное соотношение молока к плазме составляло 0,037.

После дневной дозировки кеторолака (10 мл каждые 6 часов) максимальная концентрация в молоке составляла 7,9 нг/мл, а максимальное соотношение молока плазмы – 0,025. При условии ежедневного применения 400-1000 мл материнского молока и массы тела матери 60 кг, рассчитана максимальная суточная доза для новорожденных составляет 0,00263 мг/кг – 0,4 % от дозы, скорректированной с учетом массы тела матери.

Фертильность.

Исходя из того, что механизм действия кеторолака опосредован простагландинами, применение препарата может задерживать или препятствовать разрыва фолликула яичника, что может быть связано с временным бесплодием у некоторых женщин. Опубликованы результаты исследований на животных показали, что применение ингибиторов синтеза простагландинов потенциально может нарушать опосредован простагландинами разрыв фолликула, необходим для овуляции. Небольшие исследования у женщин, которые применяли кеторолак, также продемонстрировали обратимую задержку овуляции. Следует рассмотреть возможность отмены кеторолака у женщин, которые испытывают трудности с зачатием или которые проходят обследование на предмет бесплодия.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство АСПРИКС рекомендуется лишь для кратковременного применения (до 5 суток). С целью минимизации побочных эффектов препарат следует применять в наименьшей эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов. Препарат не следует применять одновременно с другими формами кеторолака трометамин или другими НПВП (см. раздел «Особенности применения»).

Взрослые пациенты.

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамин (по 15,75 мг кеторолака трометамин в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза составляет 126 мг (4 рекомендуемые дозы).

Взрослые пациенты с массой тела менее 50 кг.

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамин (по 15,75 мг кеторолака трометамин в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (2 рекомендуемые дозы).

Пациенты пожилого возраста.

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамин (по 15,75 мг кеторолака трометамин в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (2 рекомендуемые дозы).

Пациенты с нарушениями функции почек.

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамин (по 15,75 мг кеторолака трометамин в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6-8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (2 рекомендуемые дозы).

Инструкция по применению.

Для большей эффективности спрея АСПРИКС перед его применением следует прочистить ноздри (мягко высморкаться).

Перед использованием снять защитное полукольцо.

Перед первым применением препарата следует 5 раз нажать на распылитель, направляя брызги в воздух, пока не сформируется равномерная облако спрея. Теперь препарат готов к применению.

Если после последнего применения препарата прошло более суток, первое распыления следует сделать в воздух для предотвращения применению неполной дозы.

При применении флакон следует держать распылителем кверху.

Наклонить голову немного вперед, распылитель ввести в левую ноздрю, слегка наклонив кончик распылителя от центра носа и сделать одно нажатие, затем повторить то же самое в правую ноздрю.

С целью несанкционированного нажатия после использования надеть защитное полукольцо.

Флакон следует хранить в прохладном, защищенном от света месте (см. раздел «Условия хранения»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата детям не изучались, поэтому АСПРИКС не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка

Симптомы острой передозировки НПВП обычно ограничиваются летаргией, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастральной области живота и обычно являются обратимыми при применении поддерживающей терапии. Были зарегистрированы случаи желудочно-кишечного кровотечения. В редких случаях были зарегистрированы артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома.

В течение клинических исследований случаев передозировки кеторолаком зарегистрировано не было. В контролируемых исследованиях по передозировке с применением внутримышечной инъекции кеторолака в дозе 360 мг, которая применялась ежедневно в течение 5 дней (что примерно в 3 раза превышает максимальную суточную дозу кеторолака), наблюдались случаи боли в животе и язвенной болезни желудка, которые проходили после прекращения применения лекарственного средства.

Единичные случаи передозировки кеторолаком по разному были связаны с возникновением боли в желудке, тошноты, рвоты, гипервентиляции, язвенных болезней и/или эрозивного гастрита, нарушения функции почек.

После передозировки препарата пациентам необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специальные антидоты

отсутствуют. Следует рассмотреть возможность вызвать рвоту и/или принять активированный уголь (60-100 г) и/или осмотическое слабительное средство пациентам, у которых в течение 4 часов после осуществления инъекции наблюдаются симптомы передозировки, а также пациентам с тяжелой передозировкой (доза, что в 5-10 раз превышает рекомендуемую дозу).

Форсированный диурез, подщелачивание мочи, гемодиализ или гемоперфузия не применяются из-за высокого связывания с белками.

Побочные реакции

Опыт клинических исследований.

Поскольку клинические исследования проводятся при очень различных условиях, частоту возникновения побочных реакций в клинических исследованиях одного препарата, нельзя напрямую сравнивать с показателем, полученным в клинических исследованиях другого препарата, и ожидать такой же частоты на практике.

По данным клинических исследований наиболее распространенными побочными реакциями, которые регистрировались у пациентов, которые применяли кеторолак, были дискомфорт в носу или раздражения. Эти побочные реакции обычно были легкими и кратковременными. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению применения лекарственного средства, были дискомфорт в носу или боль в носу (риналгия).

Побочные реакции, которые были зафиксированы в клинических исследованиях с другими дозами и лекарственными формами кеторолака или другими НПВП.

Скорость наступления побочных реакций увеличивается при применении более высоких доз кеторолака. Необходимо внимательно следить за серьезными осложнениями, которые могут наблюдаться при применении кеторолака, а именно язвы желудочно-кишечного тракта, кровотечение и перфорация, послеоперационное кровотечение, острая почечная недостаточность, анафилактические и анафилактоидные реакции, печеночная недостаточность. При неправильном применении кеторолака вышеприведенные осложнения могут иметь серьезные последствия.

Следующие побочные реакции были зарегистрированы у 1-10 % пациентов, которые применяли кеторолак или другие НПВП:

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечная боль, метеоризм, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, стоматит, запор, диарея, ощущение переполнения желудка, изжога, рвота, диспепсия,

пептическая язва (желудка/двенадцатиперстной кишки), тошнота.

Прочие: нарушение функции почек, сонливость, головная боль, боль в месте введения, сыпь, анемия, отеки, артериальная гипертензия, зуд, звон в ушах, головокружение, повышение печеночных ферментов, удлинение времени кровотечения, пурпура, повышенная потливость.

Единичные побочные реакции, которые были зафиксированы в клинических исследованиях у < 1 % пациентов, которые применяли кеторолак или другие НПВП:

Инфекции и инвазии: лихорадка, инфекции, сепсис.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: застойная сердечная недостаточность, palpitation, бледность, тахикардия, синкопе.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, сухость во рту, отрыжка, эзофагит, усиленная жажда, гастрит, глоссит, кровавая рвота, гепатит, повышение аппетита, желтуха, мелена, ректальное кровотечение.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: экхимозы, эозинофилия, носовое кровотечение, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны метаболизма и обмена веществ: изменения массы тела.

Со стороны нервной системы: необычные сновидения, нарушения мышления, тревожность, недомогание, спутанность сознания, депрессия, эйфория, экстрапирамидные симптомы, галлюцинации, гиперкинезия, неспособность сконцентрироваться, бессонница, нервозность, парестезия, сонливость, ступор, тремор, вертиго, недомогание.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: астма, удушье, отек легких, ринит.

Специфические реакции: нарушение вкусовых ощущений, нарушение зрения, помутнение зрения, потеря слуха.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: цистит, дизурия, гематурия, повышенная частота мочеиспускания, интерстициальный нефрит, олигурия/полиурия, протеинурия, почечная недостаточность, задержка мочи.

Постмаркетинговый опыт.

Последующие побочные реакции были обнаружены во время применения кеторолака или других НПВС. Поскольку эти реакции сообщаются на

добровольной основе от неизвестного количества популяции, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного средства.

Общие нарушения: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, которая может иметь летальный исход, анафилактоидные реакции, отек гортани, отек языка, миалгия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, боль в грудной клетке, гиперемия, гипотензия, инфаркт миокарда, васкулит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: острый панкреатит, печеночная недостаточность, язвенный стоматит, обострение язвенного колита и болезни Крона.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, панцитопения, послеоперационное кровотечение (редко нуждается в переливании крови).

Нарушение метаболизма и обмена веществ: гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Со стороны центральной нервной системы: асептический менингит, судороги, кома, психоз.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, угнетение дыхания, пневмония.

Специфические реакции: конъюнктивит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: боль в боку (с/без гематурии и/или азотемии), гемолитический уремический синдром.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 4 мл (40 доз) во флаконах из светозащитного стекла в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО НПФ «МИКРОХИМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 93000, Луганская обл., г. Рубежное, ул. Ленина, д. 33.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).