

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zodol[®], 10 mg, film tablete

INN: ketorolak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

ketorolak-trometamol 10 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži: 69 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bele do krem bele film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Zodol je indikovano za kratkotrajnu primenu u terapiji umerenog akutnog postoperativnog bola.

Terapiju treba započeti u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi. Maksimalno trajanje terapije je pet dana.

4.2. Doziranje i način primene

Za oralnu upotrebu.

Preporučuje se uzimanje leka za vreme ili posle obroka.

Lek Zodol je indikovano isključivo za kratkotrajnu upotrebu (do 5 dana) i nije namenjen za hroničnu terapiju bola.

Neželjeni efekti se mogu svesti na minimum korišćenjem najmanje terapijske doze u najkraćem mogućem periodu koji je potreban za kontrolisanje simptoma (videti odeljak 4.4).

Terapiju treba započeti parenteralnim oblicima ketorolaka, a pacijente treba prevesti na oralnu terapiju u što kraćem vremenskom roku. Ukupna dužina trajanja kombinovane terapije, parenteralne i oralne, treba da iznosi maksimalno 5 dana.

Odrasli

Lek Zodol, film tablete, se uzima u pojedinačnoj dozi od 10 mg na 4 do 6 sati, po potrebi. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 40 mg.

Opioidni analgetici (npr. morfin, petidin) se mogu koristiti istovremeno, i mogu biti potrebni za postizanje optimalnog analgetičkog dejstva u ranom postoperativnom periodu kada je bol najjači.

Ketorolak ne interaguje sa mestom vezivanja opioidnih lekova i ne povećava verovatnoću nastanka respiratorne depresije ili sedacije koje su povezane sa upotrebom opioida.

Kod pacijenata koji primaju lek Zodol parenteralnim putem i koji se prevode na lek Zodol, film tablete, ukupna kombinovana dnevna doza ne treba da prelazi dozu 90 mg (60 mg u slučaju starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i pacijenata sa telesnom masom manjom od 50 kg), dok oralna komponenta ne sme da pređe dozu od 40 mg na dan kada se prelazi na oralnu formulaciju ovog leka. Pacijente treba prevesti na oralnu terapiju u što kraćem vremenskom intervalu.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti su u povećanom riziku od pojave ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko je primena nekog leka iz grupe NSAIL neophodna, treba primeniti najmanju efikasnu dozu i tokom najkraćeg mogućeg vremena. Pacijenta treba pratiti redovno zbog mogućeg gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije NSAIL. Ne treba prekoračiti maksimalnu dnevnu dozu od 60 mg (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata starijeg životnog doba savetuje se produženje intervala doziranja, npr. 6-8 sati.

Deca

Lek Zodol se ne preporučuje za upotrebu kod dece uzrasta ispod 16 godina.

4.3. Kontraindikacije

Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata:

- preosetljivih na ketorolak ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- preosetljivosti na druge NSAIL;
- kod kojih su acetilsalicilna kiselina ili neki inhibitor sinteze prostaglandina indukovali alergijske reakcije (kod ovih pacijenata zabeležene su teške reakcije poput anafilaktičkih reakcija). Ove reakcije uključuju astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju.

Ketorolak je takođe kontraindikovano kod:

- pacijenata koji u anamnezi imaju astmu;
- dece mlađe od 16 godina.

Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, ili bilo kojim gastrointestinalnim krvarenjem u anamnezi, ulceracijama ili perforacijom.

Kao i u slučaju drugih NSAIL, lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom, oštećenom funkcijom jetre i bubrega (videti odeljak 4.4.).

Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednosti kreatinina u serumu > 160 mikromol/L) ili kod pacijenata sa rizikom od nastanka oštećenja funkcije bubrega zbog smanjenja intravaskularnog volumena ili dehidratacije.

Ketorolak je kontraindikovano tokom trudnoće, porođaja ili dojenja (videti odeljak 4.6).

Ketorolak je kontraindikovano kao profilaktička analgezija pre hirurških intervencija zbog inhibicije agregacije trombocita kao i intraoperativno zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ketorolak inhibira funkciju trombocita i zbog toga je kontraindikovano kod pacijenata sa suspektim ili potvrđenim cerebrovaskularnim krvarenjem, kod pacijenata koji su bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji sa visokim rizikom od krvarenja ili sa nepotpunom hemostazom kao i kod onih sa visokim rizikom od krvarenja kao što je hemoragijska dijateza, uključujući poremećaje koagulacije.

Takođe je kontraindikovano kod pacijenata na terapiji antikoagulanasa, uključujući varfarin i male doze heparina (2500-5000 jedinica na 12 sati).

Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata koji trenutno uzimaju acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAIL (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2).

Istovremena primena sa pentoksifilinom je kontraindikovana, kao i sa probenecidom ili solima litijuma.

Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata sa kompletnim ili parcijalnim sindromom nazalnih polipa, angioedemom ili bronhospazmom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ketorolak: epidemiološki podaci ukazuju da primena ketorolaka može biti udružena sa povećanim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, u odnosu na neke druge NSAIL, naročito kada se uzima van odobrenih indikacija i/ili tokom dužeg vremenskog perioda (videti odeljke 4.1, 4.2 i 4.3).

Treba izbegavati istovremenu primenu ketorolaka sa drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Rizik od pojave neželjenih dejstava se može svesti na minimum primenom najmanje efikasne doze neophodne za kontrolu simptoma, tokom što kraćeg vremenskog perioda (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene u nastavku teksta).

Gastrointestinalne ulceracije, krvarenje i perforacija

NSAIL, uključujući ketorolak, mogu biti povezani sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pažljiv medicinski nadzor i oprez pri primeni ketorolaka nakon gastrointestinalnog hirurškog zahvata.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti životno ugrožavajuće, prijavljene su tokom terapije svih NSAIL uključujući ketorolak, u bilo kom trenutku tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Kod starijih pacijenata je povećana frekvencija nastanka neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacija koje mogu biti životno ugrožavajuće (videti odeljak 4.2).

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doze NSAIL, uključujući ketorolak, kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, posebno ako je komplikovan hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih pacijenata. Rizik od nastanka klinički ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja je doznno zavisno. Ovi pacijenti treba da započnu terapiju sa najmanjom preporučenom dozom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu kombinovane terapije sa protektivnim lekovima (kao što su npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i kod pacijenata koji treba da uzimaju istovremeno male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu da povećaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti u nastavku i odeljak 4.5). Kao i kod primene drugih NSAIL, rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja i perforacije se povećava sa godinama. Kod starijih osoba poluvreme eliminacije ketorolaka je produženo i smanjen je njegov klirens iz plazme, pa se zbog toga preporučuje duži interval doziranja (videti odeljak 4.2).

NSAIL treba pažljivo propisivati kod pacijenata sa inflamatornom bolešću creva (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) jer može doći do pogoršanja ovih oboljenja (videti odeljak 4.8). Pacijenti sa ranije dijagnostikovanim toksičnim pojavama na gastrointestinalnom traktu, posebno stariji, treba da prijave svaki neobični abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje) naročito u početnim fazama terapije. Kada se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije pojave kod pacijenata koji uzimaju ketorolak, treba obustaviti terapiju.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili inhibitore agregacije trombocita kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Primena kod pacijenata koji uzimaju antikoagulanse kao što je varfarin je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kao i kod drugih NSAIL, incidenca i težina gastrointestinalnih komplikacija se mogu povećati sa povećanjem doze i trajanjem terapije. Rizik od nastanka ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja je dozno zavisao. Prisustvo peptičkog ulkusa u anamnezi povećava mogućnost od razvoja ozbiljnih gastrointestinalnih komplikacija tokom terapije ketorolakom.

Hematološki efekti

Lek Zodal ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa poremećajem koagulacije. Zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja lek Zodal se ne sme primenjivati istovremeno sa profilaktičkim malim dozama heparina (2500-5000 jedinica na 12 sati) i dekstranima. Pacijenti koji su već na terapiji antikoagulansima ili kojima su neophodne male doze heparina ne treba da uzimaju ketorolak. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata koji istovremeno sa ketorolakom uzimaju druge lekove, koji utiču na hemostazu. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima incidenca klinički signifikantnog značajnog postoperativnog krvarenja je bila manja od 1%.

Ketorolak inhibira agregaciju trombocita i produžava vreme krvarenja. Kod pacijenata sa normalnom hemostazom dolazi do produženja vremena krvarenja, ali u granicama normalnih vrednosti od dva do jedanaest minuta. Funkcija trombocita se normalizuje unutar 24-48 sati nakon prekida primene ketorolaka, za razliku od produženog dejstva acetilsalicilne kiseline.

Treba biti oprezan kada je potpuna hemostaza od ključnog značaja, npr. kada se rade hirurški zahvati u kozmetičke svrhe ili hirurške intervencije u dnevnoj bolnici, resekcija prostate ili tonsilektomija. Prijavljena je pojava hematoma i drugih znakova hemoragije rane i epistaksa nakon primene ketorolaka. Lekari treba da imaju u vidu farmakološku sličnost ketorolaka i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i rizik od krvarenja, posebno kod pacijenata starijeg životnog doba.

Reakcije na koži

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke bile životno ugrožavajuće, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljeni su veoma retko tokom uzimanja NSAIL (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti u najvećem riziku od nastanka ovih reakcija na početku terapije: u najvećem broju slučajeva nastanak ovih reakcija je tokom prvog meseca od početka terapije. Uzimanje leka Zodal treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, lezija na sluzokoži ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Sistemska lupus eritematosus (SLE) i mešoviti poremećaji vezivnog tkiva

Kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i mešovitim poremećajima vezivnog tkiva može postojati povećan rizik od nastanka aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Retencija natrijuma/tečnosti kod kardiovaskularnih oboljenja i perifernog edema

Potreban je oprez kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili srčane insuficijencije jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL.

Retencija tečnosti, hipertenzija i periferni edem su prijavljeni kod nekih pacijenata koji su uzimali NSAIL, uključujući ketorolak, i zbog toga treba primenjivati lek s oprezom kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom, hipertenzijom ili sličnim stanjima.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Odgovarajuće praćenje i savet su potrebni za pacijente sa postojećom hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom jer su prijavljeni retencija tečnosti i edem povezani sa terapijom NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primena COX-inhibitora i nekih NSAIL (posebno u velikim dozama) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Iako za ketorolak nije pokazano da povećava učestalost događaja arterijske tromboze kao što je infarkt miokarda, nema dovoljno podataka za isključivanje ovog rizika pri primeni ketorolaka.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću, i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba da budu na terapiji ketorolakom samo nakon pažljive procene. Slično treba razmotriti pre početka terapije pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularna oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus i pušenje).

Kardiovaskularno oštećenje, oštećenje funkcije bubrega i jetre

Imajući u vidu da prostaglandini imaju suportivnu ulogu u održavanju perfuzije bubrega, oprez je neophodan kod pacijenata sa smanjenim volumenom krvi i/ili sa smanjenom bubrežnom perfuzijom. Kod ovih pacijenata primena NSAIL može da izazove dozno zavisno smanjenje sinteze renalnih prostaglandina i da precipitira nastanak bubrežne insuficijencije. Najveći rizik postoji kod pacijenata sa smanjenim volumenom cirkulišuće tečnosti usled gubitka krvi ili teške dehidracije, sa oštećenjem funkcije bubrega, srčanom insuficijencijom, disfunkcijom jetre, kod pacijenata starije životne dobi i kod pacijenata na terapiji diureticima. Kod ovih pacijenata treba pratiti funkciju bubrega. Nakon prekida terapije sa NSAIL stanje se obično normalizuje. Neadekvatna nadoknada tečnosti/krvi tokom operacije i hipovolemija kao posledica toga, može da izazove bubrežnu disfunkciju koju može da pojača istovremena primena ketorolaka. Zato se preporučuje korigovanje volumena i redovno praćenje vrednosti ureje, kreatinina i izlučivanje urina u cilju postizanja normovolemije. Kod pacijenata na hemodijalizi klirens ketorolaka je oko dva puta manji a terminalno poluvreme eliminacije je produženo oko tri puta (videti odeljak 4.3).

Dejstva na bubrege

Kao i druge NSAIL, ketorolak treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili bubrežnom bolešću u anamnezi zbog toga što deluje kao potentni inhibitor sinteze prostaglandina. Opres je potreban jer su toksične pojave na bubrežima primećene u slučaju primene ketorolaka i drugih NSAIL kod pacijenata sa stanjima koja dovode do smanjenja volumena krvi i/ili bubrežnog protoka krvi u kojima bubrežni prostaglandini imaju suportivnu ulogu u održavanju perfuzije bubrega.

Kod ovih pacijenata primena ketorolaka ili drugih NSAIL može izazvati dozno-zavisno smanjenje stvaranja bubrežnih prostaglandina i klinički izraženu bubrežnu dekompenzaciju ili insuficijenciju. Pacijenti koji su u najvećem riziku od pojave ove reakcije su oni sa oštećenom bubrežnom funkcijom, hipovolemijom, srčanom insuficijencijom, disfunkcijom jetre, pacijenti koji su na terapiji diureticima i stariji pacijenti. Prekid terapije ketorolakom ili drugim NSAIL je obično praćen oporavkom i vraćanjem na stanje pre uvođenja ove terapije.

Kao i u slučaju drugih lekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina, povišenje koncentracije uree u serumu, kreatinina i kalijuma su prijavljeni pri primeni ketorolak trometamola i mogu se javiti po primeni jedne doze.

Pacijenti sa poremećajem bubrežne funkcije: s obzirom da se ketorolak trometamol i njegovi metaboliti primarno eliminišu putem bubrega, pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin u serumu veći od 160 mikromol/L) ne treba da primaju lek Zodal. Pacijenti sa manjim oštećenjem funkcije bubrega treba da primaju smanjenu dozu ketorolaka (koja ne prelazi 60 mg/dan intramuskularno ili intravenski) a njihovo stanje bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre: pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre zbog ciroze nemaju nikakvih klinički značajnih promena vrednosti klirensa ketorolaka ili terminalnog poluvremena eliminacije ketorolaka.

Može doći do manjih promena vrednosti (u okvirima normalnih vrednosti) jednog ili više funkcionalnih testova jetre. Ove promene mogu biti prolazne, mogu ostati nepromenjene, ili se mogu povećavati tokom terapije. Značajna povećanja (veće od trostrukih normalnih vrednosti) enzima glutamat piruvat transaminaze u serumu (SGPT/ALT) ili glutamat oksaloacetat transaminaze u serumu (SGOT/AST) su se javila tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod manje od 1% pacijenata. Ukoliko se razviju klinički znaci i simptomi koji ukazuju na oboljenje jetre ili se jave sistemske manifestacije, terapiju lekom Zodol treba prekinuti.

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije (uključujući, ali ne i ograničeno na anafilaksu, bronhospazam, nalete crvenila, raš, hipotenziju, laringealni edem i angioedem) se mogu javiti kod pacijenata koji imaju ali i ne moraju imati u ličnoj anamnezi preosetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, druge NSAIL ili ketorolak. Ovo se takođe može javiti kod pojedinaca koji u anamnezi imaju pojavu angioedema, bronhospastičnu reaktivnost (npr. astma) i nazalne polipe. Anafilaktoidne reakcije, kao što je anafilaksa, mogu imati smrtni ishod. Prema tome, ketorolak ne treba propisivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju astmu, kompletan ili parcijalni sindrom nazalnih polipa, angioedem i bronhospazam (videti odeljak 4.3).

Mere opreza u vezi sa plodnošću

Kao i kod primene drugih inhibitora ciklooksigenaze/sinteze prostaglandina, primena ketorolaka može da izazove poremećaj fertiliteta, te se ne preporučuje za primenu kod žena koje žele da ostanu u drugom stanju. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje su na ispitivanju fertiliteta treba razmotriti obustavljanje primene ketorolaka.

Retencija tečnosti i edemi

Retencija tečnosti, hipertenzija i edem su prijavljeni tokom primene ketorolaka i prema tome ga treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom, hipertenzijom ili sličnim stanjima.

Oprez se savetuje kada se metotreksat primenjuje istovremeno, zbog toga što je za neke lekove koji inhibiraju sintezu prostaglandina prijavljeno da smanjuju klirens metotreksata i na taj način moguće je, povećavaju njegovu toksičnost.

Zloupotreba leka i zavisnost

Ketorolak nema adiktivni potencijal. Nisu zabeleženi simptomi obustave leka po naglom prestanku primene ketorolaka.

Lek Zodol sadrži laktozu

Lek Zodol kao pomoćnu supstancu sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ketorolak se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (99,2%). Vezivanje za proteine ne zavisi od koncentracije leka u plazmi.

Sledeći lekovi NE smeju se primenjivati zajedno sa lekom Zodol:

Lek Zodal ne sme da se primenjuje u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom ili drugim NSAID, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer može biti povećan rizik od pojave ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa primenom NSAID (videti odeljak 4.3).

Ketorolak inhibira agregaciju trombocita, smanjuje koncentraciju tromboksana i produžava vreme krvarenja. Za razliku od produženog dejstva acetilsalicilne kiseline, funkcija trombocita se vraća na normalu u roku 24-48 sati po prekidu primene ketorolaka.

Lek Zodal je kontraindikovano u kombinaciji sa antikoagulantima, kao što je varfarin, jer istovremena primena NSAID i antikoagulanasa može da dovede do pojačanog antikoagulantnog dejstva (videti odeljak 4.3).

Iako u studijama nije pokazana značajna interakcija ketorolaka i varfarina ili heparina, istovremena primena ketorolaka i terapije koja utiče na hemostazu, uključujući terapijske doze antikoagulantne terapije (varfarina), profilaktičke male doze heparina (2500-5000 jedinica na 12 sati) i dekstrana može biti povezana sa povećanim rizikom od krvarenja.

Kod primene nekih lekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina, prijavljena je inhibicija bubrežnog klirensa litijuma, što dovodi do povećanja koncentracije litijuma u plazmi. Prijavljivani su slučajevi povećane koncentracije litijuma u plazmi i tokom terapije ketorolakom.

Probenecid ne treba primenjivati istovremeno sa ketorolakom jer povećava koncentracije ketorolaka u plazmi i produžava njegovo poluvreme eliminacije.

NSAID ne treba primenjivati tokom 8-12 dana po primeni mifepristona jer NSAID mogu smanjiti efekte mifepristona.

Kada se ketorolak primenjuje istovremeno sa pentoksifilinom postoji povećana sklonost ka krvarenju.

Sledeće lekove u kombinaciji sa lekom Zodal, treba primenjivati uz oprez:

Kao i sa ostalim NSAID, oprez je potreban pri istovremenoj primeni sa kortikosteroidima zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

Postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4) kada se inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) kombinuju sa NSAID.

Prijavljeno je da neki lekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina smanjuju klirens metotreksata i na taj način možda povećavaju njegovu toksičnost.

Ketorolak trometamol ne menja vezivanje digoksina za proteine plazme. *In vitro* ispitivanja pokazuju da se u okviru terapijskih koncentracija salicilata (300 mikrograma/mL), vezivanje ketorolaka za proteine plazme smanjuje sa 99,2% na 97,5% i time se praktično njegova nevezana frakcija u plazmi povećava dva puta. Terapijske koncentracije digoksina, varfarina, ibuprofena, naproksena, piroksikama, acetaminofena, fenitoina i tolbutamida nisu uticale na vezivanje ketorolaka za proteine plazme.

Kod normovolemičnih zdravih dobrovoljaca je pokazano da ketorolak smanjuje diuretički odgovor na furosemid za približno 20%, te je neophodan oprez kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom.

Kod istovremene primene sa diureticima može doći do smanjenja njihovog diuretičkog efekta i povećanja rizika od nefrotoksičnog delovanja NSAID.

Kao i kod primene drugih NSAID, oprez je potreban kod istovremene primene sa ciklosporinom zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Postoji mogućnost rizika od nefrotoksičnosti kada se NSAIL propisuje sa takrolimusom.

NSAIL mogu da smanje efekat diuretika i antihipertenzivnih lekova, kao što su beta-blokatori. Rizik od akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna, se može povećati kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti) kada se ACE inhibitori i/ili antagonisti angiotenzin II receptora kombinuju sa NSAIL. Prema tome, ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Na početku ove kombinovane terapije treba adekvatno titrirati dozu i razmotriti praćenje funkcije bubrega po uvođenju istovremene terapije, i periodično nakon toga.

NSAIL mogu da izazovu egzacerbaciju srčane insuficijencije, smanje brzinu glomerularne filtracije i da povećaju koncentraciju kardiotoičnih glikozida u plazmi prilikom istovremene primene.

Pokazano je da ketorolak smanjuje potrebu za istovremenom primenom opioidnih analgetika, kada se primenjuje da ublaži postoperativni bol.

Oralna primena ketorolak film tableta nakon obroka bogatog mastima dovodi do smanjenja maksimalne koncentracije i produženja vremena do postizanja ove koncentracije za oko 1 sat. Antacidi nisu uticali na obim resorpcije leka.

Podaci dobijeni primenom na životinjama ukazuju na to da primena NSAIL može da poveća rizik od nastanka konvulzija povezanih sa primenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati povećani rizik od razvoja konvulzija.

Primena NSAIL sa zidovudinom povećava rizik od hematološke toksičnosti. Postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroze i hematoma kod HIV pozitivnih hemofilicara koji istovremeno uzimaju zidovudin i ibuprofen.

Nema dokaza iz studija sprovedenih na životinjama ili kod ljudi koje bi ukazale na to da ketorolak trometamol indukuje ili inhibira enzime jetre koji mogu da metabolizuju ovaj lek ili druge lekove. Prema tome, ne očekuje se da lek Zodal menja farmakokinetiku drugih lekova usled indukcije ili inhibicije enzimskih mehanizama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Imajući u vidu poznate efekte NSAIL na fetalni kardiovaskularni sistem (rizik od zatvaranja *ductus arteriosus*-a), ketorolak je kontraindikovano tokom trudnoće, porođaja ili dojenja.

Nije utvrđena bezbednost primene leka Zodal tokom trudnoće. Nema dokaza o teratogenosti ketorolaka u ispitivanjima na pacovima i kunićima, pri dozama koje ispoljavaju maternalnu toksičnost. Produženje perioda gestacije i/ili odloženi porođaj zapaženi su na pacovima. Kod ljudi je prijavljena pojava kongenitalnih malformacija povezana sa primenom NSAIL, ali je učestalost mala i nisu imale neki određen obrazac javljanja.

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili na razvoj embriona/ploda. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećanje rizika od pobačaja i srčanih malformacija i gastrohize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je bio povećan sa manje od 1% do približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa dozom i dužinom trajanja terapije. Primena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja pokazala je da dolazi do povećanja preimplantacionog i postimplantacionog gubitka i smrti embriona/ploda. Dodatno, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne bolesti, prijavljena je na životinjama koje su dobijale inhibitore sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, ketorolak može da uzrokuje oligohidroamniozu, usled poremećaja rada bubrega ploda. Do ovoga može doći ubrzo nakon započinjanja terapije, i obično se povlači nakon prekida terapije. Pored toga, zabeležene su konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon primene terapije u drugom trimestru trudnoće, od kojih se većina rešila nakon prekida primene terapije. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ketorolak ne treba primenjivati, ukoliko to nije neophodno.

Ukoliko se kod žena primenjuje ketorolak tokom pokušaja začeća, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, trebalo bi ga primenjivati u najmanjoj efektivnoj dozi i u što je kraćem vremenskom periodu moguće.

Treba razmotriti prenatalno praćenje oligohidroamnioze i konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon izlaganja ketorolaku tokom nekoliko dana od 20. nedelje gestacije pa nadalje. Treba prekinuti primenu ketorolaka ukoliko se utvrdi da je došlo do oligohidroamnioze i konstrikcije *ductus arteriosus*-a.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod fetusa mogu prouzrokovati:

- kardiopulmonalnu toksičnost (sa prevremenom konstrikcijom/zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaj funkcije bubrega (videti tekst iznad);

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu da izazovu:

- moguće produženje vremena krvarenja, antiagregaciono dejstvo koje se može javiti čak i kod primene veoma malih doza,
- inhibiciju kontrakcija uterusa koja dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Posledično, ketorolak je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Dokazano je da ketorolak i njegovi metaboliti prelaze u plod i mleko na ispitivanim životinjama. Ketorolak se u malim koncentracijama izlučuje u mleko dojilja, i zato je njegova primena kontraindikovana kod majki tokom perioda dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kod nekih pacijenata sa upotrebom leka Zodal mogu se javiti omaglice, pospanost, glavobolje, vrtoglavice, nesanica, umor, poremećaji vida ili depresija. Ako pacijent oseti ova, ili druga neželjena dejstva, ne bi trebalo da upravlja ni vozilima, niti da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Postmarketinško praćenje

Sledeća neželjena dejstva se mogu da se jave kod pacijenata koji uzimaju ketorolak; učestalost prijavljenih događaja je nepoznata, zato što su prijavljivane dobrovoljno (spontano) iz populacije čiji broj nije pouzdan.

Gastrointestinalni poremećaji: najčešće prijavljivana neželjena dejstva pripadaju gastrointestinalnim. Mogu se javiti peptički ulkus, ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvavljenje, ponekad sa fatalnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Tokom uzimanja leka su prijavljeni: mučnina, povraćanje, dijareja, opstipacija, dispepsija, abdominalni bol, osećaj nelagodnosti u abdomenu, melena, hematemeza, stomatitis, ulcerozni stomatitis, podrigivanje, nadimanje, ezofagitis, gastrointestinalne ulceracije, rektalno krvavljenje, pankreatitis, suvoća usta, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4.). Nešto ređe, prijavljen je gastritis.

Infekcije i infestacije: aseptični meningitis (posebno kod pacijenata sa postojećim autoimunskim poremećajima, kao što su sistemski eritematozni lupus, mešoviti poremećaji vezivnog tkiva), sa simptomima kao što su ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena temperatura ili dezorijentacija (videti odeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema: trombocitopenija.

Dodatno su primećeni purpura, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i hemolitička anemija.

Poremećaji imunskog sistema: anafilaksa, anafilaktoidne reakcije, anafilaktoidne reakcije poput anafilakse mogu biti sa smrtnim ishodom, reakcije preosetljivosti kao što su bronhospazam, naleti crvenila, osip, hipotenzija, laringealni edem.

Ovi događaji se takođe mogu javiti kod osoba koje u istoriji bolesti imaju pojavu angioedema, bronhospastične reaktivnosti (npr. astma i nazalni polipi).

Poremećaji metabolizma i ishrane: anoreksija, hiperkalemija, hiponatremija.

Psihijatrijski poremećaji: poremećaj mišljenja, depresija, insomnija, anksioznost, nervoza, psihotične reakcije, noćni košmari, halucinacije, euforija, poremećaj koncentracije, pospanost.

Prijavljeni su konfuzija i razdražljivost.

Poremećaji nervnog sistema: glavobolja, vrtoglavica, konvulzije, parestezije, hiperkinezija, poremećaj čula ukusa.

Poremećaji oka: poremećaj vida, neuritis optičkog nerva.

Poremećaji uha i labirinta: tinitus, oštećenje sluha, vrtoglavica.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: akutna bubrežna insuficijencija, učestalo mokrenje, intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom, retencija urina, oligurija, hemolitički uremički sindrom, bol u predelu bubrega (sa ili bez hematurije i azotemije). Kao i sa drugim lekovima koji inhibiraju renalnu sintezu prostaglandina, znaci oštećenja bubrežne funkcije, kao što su povećanje kreatinina i kalijuma (ali ne isključivo) se mogu javiti posle uzimanja jedne doze ketorolaka.

Kardiološki poremećaji: palpitacije, bradikardija, srčana insuficijencija.

Vaskularni poremećaji: hipertenzija, hipotenzija, hematomi, naleti crvenila, bledilo lica, postoperativno krvarenje rane.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primena COX-inhibitora i nekih NSAIL (posebno u većim dozama) može biti udružena sa malo povećanim rizikom od pojave arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4). Iako nema dokaza da uzimanje ketorolaka povećava incidencu ovih događaja) kao što je infarkt miokarda, nema dovoljno podataka koji bi sa sigurnošću isključili ovaj rizik pri primeni ketorolaka.

Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki: poremećaj plodnosti kod žena.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: astma, dispneja, edem pluća. Dodatno, primećena je epistaksa.

Hepatobilijarni poremećaji: hepatitis, holestatska žutica, insuficijencija jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: ekfolijativni dermatitis, makulopapulozna osipa, pruritus, urtikarija, purpura, angioedem, pojačano znojenje, bulozne reakcije kože uključujući Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (veoma retko).

Dodatno primećeni su multififormni eritem i fotosenzitivnost kože.

Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: mijalgija, funkcionalni poremećaji.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: pojačana žeđ, astenija, edem, povišena telesna temperatura, bol u grudima. Dodatno, primećeni su osećaj slabosti, umor i povećanje telesne mase.

Ispitivanja: produženo vreme krvarenja, povećanje vrednosti ureje i kreatinina u serumu, poremećaj testova funkcije jetre.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Predoziranje sa jednokratnom dozom u različitom stepenu može izazvati bol u abdomenu, mučninu, povraćanje, hiperventilaciju, peptički ulkus i/ili erozivni gastritis i poremećaj funkcije bubrega. Navedene pojave se spontano povlače po prekidu primene terapije ketorolaka.

Gastrointestinalno krvarenje se može javiti. Hipertenzija, akutna bubrežna insuficijencija, respiratorna depresija i koma se takođe mogu javiti po ingestiji NSAIL, ali se to dešava retko.

Glavobolja, bol u epigastrijumu, dezorijentacija, ekscitacija, pospanost, vrtoglavica, tinitus i nesvestica, su takođe prijavljeni. Prijavljeni su i retki slučajevi dijareje i sporadičnih konvulzija.

Anafilaktoidne reakcije su prijavljene kako sa terapijskim dozama NSAIL tako i pri predoziranju.

Terapija predoziranja

Predozirani pacijenti treba da dobiju simptomatsku i suportivnu terapiju. Ne postoji specifičan antidot. Hemodijaliza nije od značaja za smanjenje koncentracije leka u krvi.

U toku jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine, treba razmotriti uzimanje aktivnog uglja. Alternativno, kod odraslih osoba, treba razmotriti lavažu želuca u toku jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine leka.

Treba obezbediti održavanje dobre diureze. Pažljivo treba pratiti funkciju bubrega i jetre. Pacijente treba opservirati najmanje 4 sata po ingestiji potencijalno toksičnih količina leka. Česte i produžene konvulzije treba tretirati primenom diazepama i.v. Druge mere mogu biti neophodne prema pacijentovom kliničkom stanju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati sirćetne kiseline i srodne supstance
ATC šifra: M01AB15

Ketorolak je snažan analgetički agens iz klase nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). On nije opijat i nema poznatih dejstava na opioidne receptore. Njegov mehanizam dejstva jeste da inhibira sistem enzima ciklooksigenaze i na taj način i sintezu prostaglandina, a pokazuje i minimalno antiinflamatorno dejstvo kada se daje u analgetskoj dozi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ketorolak se brzo i potpuno resorbuje nakon oralnog uzimanja. Maksimalne koncentracije u plazmi (0,87 mikrogram/mL) se postižu 50 min nakon uzimanja jedne doze od 10 mg. Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 5,4 sati (SD=1,0) kod zdravih ispitanika. Kod gerijatrijskih ispitanika (prosečne starosti 72 godine) poluvreme eliminacije je produženo i iznosi oko 6,2 sata (SD=1,0). Više od 99% ketorolaka u plazmi je vezano za proteine plazme.

Farmakokinetika ketorolaka kod ljudi posle jednokratne ili višekratne upotrebe leka je linearna. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu za jedan dan, kod doziranja na 6 sati (po režimu četiri puta dnevno). Farmakokinetika ketorolaka se ne menja kod hronične primene. Nakon jedne intravenske doze volumen distribucije iznosi 0,15 L/kg, poluvreme eliminacije je 5 sati i ukupni plazma klirens je 0,35 mL/min/kg. Ketorolak i njegovi metaboliti (konjugati i p-hidroksimetaboliti) se primarno izlučuju urinom (91,4%), a preostala količina se izlučuje fecesom.

Ishrana bogata visokim sadržajem masti, smanjuje brzinu resorpcije, ali ne i stepen resorpcije ketorolaka. Antacidi ne utiču na resorpciju ketorolaka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U jednoj studiji koja je trajala 18 meseci i koja je rađena na miševima, sa oralnim dozama ketorolak trometamola od 2 mg/kg/dan (0,9 puta više od sistemskog izlaganja ljudi pri preporučenoj intramuskularnoj i intravenskoj primeni doze od 30 mg četiri puta na dan, na osnovu vrednosti površine ispod krive koncentracije u plazmi (vrednost PIK)) i jednoj u trajanju od 24 meseca sprovedenoj na pacovima s dozom od 5 mg/kg/dan (0,5 puta više od vrednosti PIK kod ljudi) nisu dobijeni nikakvi dokazi o nastanku tumora.

Ketorolak trometamol nije bio mutagen na Ames-ovom testu, nepredviđenoj DNK sintezi i reparaciji mutacionim testovima. Ketorolak trometamol nije dovodio do pucanja hromozoma u *in vivo* mikronukleusnom testu sprovedenom na miševima. U koncentracijama od 1590 mikrograma/mL i većim, ketorolak trometamol je povećavao incidencu hromozomskih aberacija u jajnim ćelijama kineskog hrčka.

Nije došlo do oštećenja fertiliteta kod mužjaka i ženki pacova pri oralnoj dozi ketorolak trometamola redom od 9 mg/kg (0,9 puta iznad vrednosti PIK kod ljudi) i pri dozi od 16 mg/kg (1,6 puta iznad vrednosti PIK kod ljudi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- celuloza mikrokristalna
- laktoza monohidrat

- magnezijum stearat

Film (omotač) tablete:

- Opadry® YS-1-7002 white:
hipromeloza
titan-dioksid (E171)
makrogol

6.2. Inkompatibilnost

Nije relevantno za ovaj lek.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457817 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.12.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.