

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zodol[®], 30 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: ketorolak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 30 mg ketorolak-trometamola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: etanol 96%.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do slabo žućkasto obojen rastvor, bez vidljivih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lečenje treba započeti u bolnici. Maksimalno trajanje terapije je dva dana.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Vreme početka analgetičkog dejstva nakon intramuskularne ili intravenske primene je slično i iznosi približno 30 minuta, gde maksimalna analgezija nastaje u roku od jednog do dva sata. Medijana vremena trajanja analgezije je obično četiri do šest sati.

Dozu treba uskladiti sa težinom bola i odgovorom pacijenta na terapiju.

Primena kontinuiranih višestrukih dnevnih doza ketorolaka intramuskularno ili intravenski ne treba da prekorači dva dana, jer posle duže upotrebe može doći do povećane pojave neželjenih događaja. Iskustvo sa dužom primenom ovog leka je ograničeno, jer većina pacijenata prelazi na oralne formulacije lekova, ili im posle tog vremena više nije potrebna analgetska terapija.

Pojava neželjenih dejstava se može smanjiti upotrebom najmanje efektivne doze potrebne da se u najkraćem mogućem roku kontrolišu simptomi (videti odeljak 4.4).

Odrasli

Preporučena inicijalna doza leka Zodol je 10 mg, posle čega sledi 10 do 30 mg na svakih četiri do šest sati, po potrebi. U inicijalnom postoperativnom periodu, lek Zodol se može primeniti čak i na svaka

dva sata, ako je to potrebno. Treba dati najmanju efektivnu dozu. Ne sme se prekoračiti ukupna dnevna doza od 90 mg za negerijatrijske pacijente i 60 mg za gerijatrijske pacijente, pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega i pacijente sa telesnom masom manjom od 50 kg. Maksimalno trajanje terapije ne treba da pređe dva dana.

Dozu treba smanjiti kod pacijenata koji imaju manje od 50 kg telesne mase.

Opioidni analgetici (npr. morfin, petidin) se mogu primenjivati istovremeno i mogu biti potrebni za postizanje optimalnog analgetičkog dejstva u ranom postoperativnom periodu kada je bol najjači. Ketorolak ne interferira sa vezivanjem opijata i ne pogoršava respiratornu depresiju ili sedaciju koji su povezani sa opijatima. Kada se koriste u kombinaciji sa lekom Zodol intramuskularno/intravenski, dnevna doza opijata je obično manja nego što je to uobičajeno potrebno. Međutim, i dalje treba imati u vidu neželjena dejstva opijata, posebno kada se hirurška intervencija radi u dnevnoj bolnici.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti su pod povećanim rizikom od pojave ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko je neophodna terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), treba ih primenjivati u najmanjoj efektivnoj dozi i što je kraće moguće. Pacijente treba redovno pratiti tokom primanja NSAIL-a zbog mogućnosti razvijanja gastrointestinalnog krvarenja. Ne treba prekoračiti ukupnu dnevnu dozu od 60 mg (videti odeljak 4.4).

Deca

Bezbednost i efikasnost primene leka Zodol kod dece nisu utvrđeni. Prema tome, primena leka Zodol se ne preporučuje kod dece mlađe od 16 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka Zodol je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U slučaju blažeg oštećenja funkcije bubrega, preporučuje se smanjenje doze (ne preko 60 mg/dan primenjeno intravenski ili intramuskularno) (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Zodol je namenjen za intramuskularnu primenu ili za primenu bolus intravenskom injekcijom. Bolus intravenske doze treba primenjivati tokom najmanje 15 sekundi. Lek Zodol se ne sme koristiti za epiduralnu ili spinalnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

Ketorolak je kontraindikovan kod pacijenata sa prethodno ustanovljenom preosetljivošću na ketorolak-trometamol, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na druge NSAIL i kod pacijenata kod kojih acetilsalicilna kiselina ili drugi inhibitori sinteze prostaglandina indukuju alergijske reakcije (kod ovih pacijenata su zabeležene i teške reakcije poput anafilaktičkih). Ove reakcije uključuju astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju.

Ketorolak je takođe kontraindikovan kod:

- pacijenata sa astmom u istoriji bolesti;
- dece mlađe od 16 godina.

Ketorolak je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom ili prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem, ulceracijom ili perforacijom.

Kao i ostali NSAIL, ketorolak je kontraindikovan kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom, insuficijencijom jetre i bubrega (videti odeljak 4.4).

Ketorolak je kontraindikovao kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost kreatinina u serumu >160 mikromol/L) ili kod pacijenata sa rizikom od nastanka bubrežne insuficijencije zbog gubitka volumena ili dehidracije.

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

Ketorolak je kontraindikovao kao profilaktička analgezija pre hirurške intervencije zbog inhibicije agregacije trombocita i takođe je kontraindikovao intraoperativno zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ketorolak inhibira funkciju trombocita, pa je zbog toga kontraindikovao kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim cerebrovaskularnim krvarenjem, kod pacijenata koji su podvrgnuti hirurškim intervencijama sa velikim rizikom od krvarenja ili nekompletne hemostaze, kao i onih sa velikim rizikom od krvarenja, kao što su pacijenti sa hemoragijskom dijatezom, uključujući poremećaje koagulacije.

Primena ketorolaka je takođe kontraindikovao kod pacijenata na terapiji antikoagulansima, uključujući varfarin i male doze heparina (2500 - 5000 jedinica na 12 sati).

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

Ketorolak, rastvor za injekciju je kontraindikovao za neuroaksijalnu (epiduralnu ili intratekalnu) primenu, zbog sadržaja alkohola.

Kombinacija ketorolaka i pentoksifilina je kontraindikovana.

Kontraindikovana je istovremena primena ketorolaka i probenecida ili soli litijuma.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Lekari treba da imaju na umu da kod nekih pacijenata do ublažavanja bola može doći tek pošto prođe 30 minuta od intramuskularne ili intravenske primene.

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

Rizik od pojave neželjenih dejstava se može smanjiti primenom najmanje efektivne doze potrebne da se u najkraćem mogućem roku kontrolišu simptomi (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene u nastavku).

Gastrointestinalne ulceracije, krvarenje i perforacije

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 lečenja sa svim NSAIL uključujući ketorolak, u bilo kom trenutku tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u istoriji bolesti.

U nerandomizovanoj, bolničkoj postmarketinškoj studiji praćenja, povećanje stope ozbiljnog kliničkog gastrointestinalnog krvarenja zabeleženo je kod pacijenata < 65 godina koji su primali prosečnu dnevnu dozu > 90 mg ketorolaka intramuskularno, u poređenju sa onima koji su primali opioide parenteralnim putem.

Kod starijih pacijenata je povećana učestalost nastanka neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalno krvarenje i perforacije, koji mogu biti životno ugrožavajući (videti odeljak 4.2).

Rizik od nastanka gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći sa povećanjem doze NSAIL, uključujući ketorolak primenjen intravenski, kod pacijenata sa postojećom istorijom ulkusa, posebno ukoliko je bio komplikovan hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih osoba. Rizik od pojave klinički ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja zavisi od doze. Ovi pacijenti treba da započnu terapiju najmanjom mogućom dozom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu kombinovane terapije sa protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe), kao i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu malih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu da povećaju rizik od nastanka gastrointestinalnih događaja (videti u nastavku i odeljak 4.5). Rizik od pojave gastrointestinalnih krvarenja i perforacija koji zavisi od godina je zajednički za sve NSAIL. U poređenju sa mlađim odraslim osobama, starije osobe imaju produženo poluvreme eliminacije ketorolaka i smanjeni klirens iz plazme. Preporučuje se duži interval doziranja (videti odeljak 4.2).

NSAIL treba primenjivati sa oprezom pacijentima koji imaju inflamatornu bolest creva u istoriji bolesti (ulcerozni kolitis, Kronova bolest), jer se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8). Pacijenti sa istorijom gastrointestinalne (GI) toksičnosti, posebno stariji, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (posebno GI krvarenje), naročito u inicijalnim stadijumima lečenja. Kada se GI krvarenje ili ulceracija javi kod pacijenata koji primaju ketorolak intravenskim putem, lečenje treba obustaviti.

Oprez treba savetovati pacijentima koji istovremeno primaju terapiju koja može povećati rizik od nastanka ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili inhibitori 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 ketorolakom primenjenim intravenski. Rizik od nastanka klinički ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja zavisi od doze. To je naročito značajno kod starijih pacijenata koji primaju prosečnu dnevnu dozu veću od 60 mg/dan ketorolaka intravenski. Prisustvo peptičkog ulkusa u istoriji bolesti povećava mogućnost da se razviju ozbiljne gastrointestinalne komplikacije tokom terapije ketorolakom.

Hematološka dejstva

Pacijenti sa poremećajima koagulacije ne smeju da primaju lek Zodal. Pacijenti na antikoagulacionoj terapiji mogu biti izloženi većem riziku od krvarenja ako im se istovremeno primenjuje lek Zodal. Istovremena primena ketorolaka i profilaktičkih malih doza heparina (2500 - 5000 jedinica na 12 sati) i dekstrana nije opsežnije ispitivana i takođe može biti povezana sa povećanim rizikom od krvarenja. Pacijenti koji već primaju antikoagulanse ili kojima su neophodne male doze heparina ne treba da primaju ketorolak. Pacijente koji primaju drugu medikamentoznu terapiju koja utiče na hemostazu treba

pažljivo pratiti ukoliko im se primeni lek Zodol. U kontrolisanim kliničkim studijama, incidenca klinički značajnog postoperativnog krvarenja bila je 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. Za razliku od produženog dejstva acetilsalicilne kiseline, po prekidu primene ketorolaka funkcija trombocita se normalizuje u roku od 24 do 48 sati.

Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljeno je postoperativno krvarenje rane, udruženo sa perioperativnom primenom ketorolaka intramuskularno/intravenski. Prema tome, ketorolak ne treba primenjivati kod pacijenata koji su podvrgavani hirurškim intervencijama sa velikim rizikom od hemoragije ili nepotpune hemostaze. 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 tonzilektomija. 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 reakcije na koži, od kojih su neke bile životno ugrožavajuće, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljeni su veoma retko pri primeni NSAIL (videti odeljak 4.8). Izgleda da su pacijenti u najvećem riziku za nastanak ovakvih reakcija na početku terapije: početak reakcija javio se u većini slučajeva tokom prvog meseca terapije. Primenu leka Zodol treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, lezija na sluzokoži ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

SLE i mešovite bolesti vezivnog tkiva

Kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i mešovitim poremećajima vezivnog tkiva može postojati povećani 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 srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, jer su zadržavanje tečnosti i pojava edema prijavljivani tokom terapije NSAIL.

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji NSAIL, uključujući i ketorolak, primećeno je zadržavanje tečnosti, nastanak hipertenzije i perifernog edema, pa ovaj lek treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom, hipertenzijom ili sličnim stanjima.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Odgovarajuće praćenje i savetovanje neophodno je za pacijente sa postojećom hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer su prijavljeni zadržavanje tečnosti i edem povezani sa NSAIL terapijom.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju na to da primena koksiba i nekih NSAIL (posebno u velikim dozama) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkta miokarda ili šloga). Iako nije pokazano da ketorolak povećava rizik od trombotičnih događaja, kao što je infarkt miokarda, ne postoje dovoljni podaci da se isključi ovakav rizik pri primeni ketorolaka.

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

Kardiovaskularno oštećenje, oštećenje funkcije bubrega i jetre

Treba biti posebno oprezan kod pacijenata čije stanje dovodi do smanjenja volumena krvi i/ili cirkulacije kroz bubrege, tamo gde bubrežni prostaglandini imaju potpornu ulogu u održavanju perfuzije bubrega. Kod ovih pacijenata, primena NSAIL može da dovede do dozno zavisnog smanjenja u stvaranju bubrežnih prostaglandina i može da precipitira nastanak bubrežne insuficijencije. Najvećem riziku su izloženi oni pacijenti čiji je volumen smanjen zbog gubitka krvi ili teške dehidracije, pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega, srčanom insuficijencijom, poremećajem funkcije jetre, starije osobe, kao i oni koji uzimaju diuretike. Treba pratiti funkciju bubrega kod ovih pacijenata. Po obustavljanju terapije NSAIL, po pravilu dolazi do oporavka na stanje pre uvođenja ove terapije. Neodgovarajuća nadoknada tečnosti/krvii tokom hirurške intervencije dovodi do hipovolemije i može da dovede do poremećaja funkcije bubrega, koja se dodatno pogoršava kada se primeni lek Zodol. Prema tome, treba korigovati depleciju tečnosti i pažljivo pratiti vrednosti ureje u serumu i kreatinina, kao i izlučivanje urina, sve dok pacijent ne postane euvolemičan. Kod pacijenata na hemodijalizi, klirens ketorolaka je smanjen približno na pola od normalne brzine, a terminalno poluvreme eliminacije je produženo približno tri puta (videti odeljak 4.3).

Dejstva na bubrege

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili istorijom bubrežnih bolesti ketorolak, kao i druge NSAIL, treba primenjivati sa oprezom, jer je ovaj lek snažan inhibitor sinteze prostaglandina. Potreban je oprez jer je kod primene ketorolaka i drugih NSAIL primećeno toksično dejstvo na bubrege kod pacijenata sa stanjima kod kojih postoji smanjen volumen krvi i/ili protok krvi kroz bubrege i kod kojih bubrežni prostaglandini imaju suportivnu ulogu u održavanju perfuzije bubrega.

Kod ovih pacijenata primena ketorolaka ili drugih NSAIL može dovesti do dozno zavisnog smanjenja u stvaranju bubrežnih prostaglandina i može dovesti do očigledne dekompenzacije ili insuficijencije bubrega. Pacijenti u najvećem riziku od pojave ovih reakcija su oni sa oštećenom funkcijom bubrega, hipovolemijom, srčanom insuficijencijom, poremećajem funkcije jetre, pacijenti na terapiji diureticima i starije osobe. Prekid terapije ketorolakom ili drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekom obično dovodi do oporavka pacijenta na stanje pre uvođenja terapije.

Kao i sa upotrebom drugih lekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina i posle samo jedne doze ketorolak-trometamola prijavljeno je povećanje koncentracije ureje u serumu, kreatinina i kalijuma.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega: budući da se ketorolak-trometamol i njegovi metaboliti izlučuju prvenstveno preko bubrega, pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu veći od 160 mikromol/L) ne treba da primaju lek Zodol. Pacijenti sa manjim oštećenjem funkcije bubrega treba da primaju smanjenu dozu ketorolaka (ne preko 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 usled ciroze nemaju nikakvih klinički značajnih promena u klirensu ketorolaka ili njegovom terminalnom poluvremenu eliminacije.

Može doći do pojave graničnih povećanja vrednosti jednog ili više funkcionalnih testova jetre. Ove promene mogu biti prolazne, mogu ostati neizmenjene, ili mogu da se pojačavaju tokom terapije. Do značajnih povećanja (veća od trostrukih normalnih vrednosti) glutamat piruvat transaminaze u serumu (SGPT/ALT) ili glutamat oksaloacetat transaminaze u serumu (SGOT/AST) dolazilo je kod manje od 1% ispitanika tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja. Ako se razviju klinički znaci i simptomi koji ukazuju na oboljenje jetre ili ako dođe do sistemskih manifestacija, terapiju lekom Zodol treba obustaviti.

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije (uključujući, ali nisu ograničene na anafilaksu, bronhospazam, nalete crvenila praćene osećajem vrućine, osipa, hipotenzije, edem larinksa i angioedem) mogu se javiti

kod pacijenata koji su ranije imali ili nikada nisu imali reakcije preosetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu, druge NSAIL ili ketorolak primenjen intravenski. Ovo se takođe može javiti kod osoba koje u istoriji bolesti imaju pojavu angioedema, bronhospastičnu reaktivnost (npr. astma) i nazalne polipe. Anafilaktoidne reakcije, kao što je anafilaksa mogu da imaju smrtni ishod. Zbog toga, ketorolak ne treba koristiti kod pacijenata sa astmom u istoriji bolesti i kod pacijenata sa kompletnim ili parcijalnim sindromom nazalnih polipa, angioedemom i bronhospazmom (videti odeljak 4.3).

Mere opreza vezane za plodnost

Primena leka Zodol, kao i bilo kog drugog leka koji inhibira sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina, može da utiče na plodnost i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili su podvrgnute ispitivanjima plodnosti, treba razmotriti obustavu leka Zodol.

Retencija tečnosti i edemi

Retencija tečnosti, hipertenzija i edemi su prijavljeni sa primenom ketorolaka, pa ga treba oprezno koristiti kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom, hipertenzijom ili sličnim stanjima.

Savetuje se oprez kada se metotreksat primenjuje istovremeno, jer je prijavljeno da neki lekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina smanjuju klirens metotreksata i na taj način možda povećavaju njegovu toksičnost.

Zloupotreba lekova i zavisnost

Ketorolak ne izaziva zavisnost. Nisu primećeni apstinencijalni simptomi nakon naglog prestanka primene ketorolaka i.v.

Lek Zodol sadrži etanol i natrijum

Lek Zodol sadrži 12,4 vol % etanola (alkohola), odnosno 100 mg po dozi, što odgovara 2,4 mL piva odnosno 1 mL vina. Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa oboljenjem jetre ili epilepsijom.

Lek Zodol sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ketorolak se u velikoj meri vezuje za proteine humane plazme (srednja vrednost 99,2%) i ovo vezivanje ne zavisi od koncentracije.

Sledeći lekovi NE smeju se primenjivati istovremeno sa lekom Zodol:

Lek Zodol ne sme da se primenjuje sa acetilsalicilnom kiselinom ili drugim NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer može biti povećan rizik od pojave ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa primenom NSAIL (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 normalizuje u roku 24 – 48 sati nakon prestanka primene ketorolaka.

Lek Zodol je kontraindikovano u kombinaciji sa antikoagulantima, kao što je varfarin, jer istovremena primena NSAIL 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 i 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 povećane koncentracije litijuma u plazmi. Prijavljivani su slučajevi povećane koncentracije litijuma u plazmi i tokom terapije ketorolakom.

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

NSAIL ne treba primenjivati osam do dvanaest dana nakon primene mifepristona, jer NSAIL mogu da smanje efekte mifepristona.

Kada se ketorolak primenjuje istovremeno sa pentoksifilinom postoji povećani rizik od krvarenja.

Sledeće lekove u kombinaciji sa lekom Zodol treba primenjivati uz oprez:

Kao i sa svim ostalim NSAIL, treba biti oprezan kada se istovremeno primenjuju kortikosteroidi zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

Postoji povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4) kada se inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina daju u kombinaciji sa NSAIL.

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* studije su pokazale da pri terapijskim koncentracijama salicilata (300 mikrograma/mL), vezivanje ketorolaka se smanjuje sa otprilike 99,2% na 97,5%, što odgovara potencijalnom dvostrukom povećanju koncentracije slobodnog ketorolaka u plazmi. Terapijske koncentracije digoksina, varfarina, ibuprofena, naproksena, piroksikama, acetaminofena, fenitoina i tolbutamida nisu uticale na vezivanje ketorolaka za proteine plazme.

Kod euvolemičnih zdravih ispitanika, ketorolak, rastvor za injekciju smanjuje diuretički odgovor na furosemid za približno 20%, tako da se mora posebno voditi računa kod pacijenata sa srčanom dekompenzacijom.

Istovremena primena sa diureticima može da dovede do smanjenog diuretičnog dejstva i povećanog rizika od nefrotoksičnosti NSAIL.

Kao i kod ostalih NSAIL, savetuje se oprez kod istovremene primene sa ciklosporinom zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Postoji mogući rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL propisuje sa takrolimusom.

NSAIL mogu da smanje dejstvo diuretika i antihipertenziva. Kod nekih pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani ili stariji pacijenti) rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna, se može povećati ako se kombinuju ACE inhibitori i/ili antagonisti angiotenzin II receptora sa NSAIL. Zbog toga, ova kombinacija treba da se primenjuje sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Doza mora biti adekvatno titrirana, i treba pratiti bubrežnu funkciju po uvođenju ove kombinovane terapije i periodično nakon toga.

NSAIL mogu da pogoršaju srčanu insuficijenciju, smanje brzinu glomerularne filtracije i povećaju koncentracije kardiotoničnih glikozida u plazmi kada se primenjuju istovremeno sa kardiotoničnim glikozidima.

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

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.

NSAIL primenjeni sa zidovudinom povećavaju rizik od nastanka hematološke toksičnosti. Postoji dokazano povećanje rizika za nastanak hemartroze i hematoma kod HIV (+) hemofilicara koji su primali istovremeno 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. Zbog toga se ne očekuje da lek Zodol izmeni farmakokinetiku drugih lekova zbog 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 Zodol tokom trudnoće. Nema dokaza o teratogenosti ketorolaka u ispitivanjima na pacovima ili kunićima, pri dozama koje ispoljavaju maternalnu toksičnost. Produženje perioda gestacije i/ili odloženi porođaj zabeleženi 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 gastroshize 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 oligohidramniju, 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 oligohidramniju 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 oligohidramniju 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 kontraindikovao tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Dokazano je da ketorolak i njegovi metaboliti prolaze 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, lek Zodal može da izazove vrtoglavicu, pospanost, zamor, poremećaje vida, glavobolju, vertigo, nesanicu ili depresiju. Ako pacijenti osećaju ovo ili druga slična neželjena dejstva, pacijent ne treba da upravlja vozilima i rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Postmarketinško praćenje

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

Gastrointestinalni poremećaji: najčešće uočeni neželjeni događaji su se odnosili na gastrointestinalni sistem. Mogu se ispoljiti peptički ulkusi, ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Nakon primene leka prijavljeni su: mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol/nelagodnost, melena, hematemeza, stomatitis, ulcerozni stomatitis, eruktacija, flatulencija, ezofagitis, gastrointestinalne ulceracije, rektalno krvarenje, pankreatitis, suva usta, nadutost, pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Nešto ređe, uočen je gastritis.

Infekcije i infestacije: aseptični meningitis (posebno kod pacijenata sa postojećim autoimunskim poremećajima, kao što su sistemski eritemski lupus, mešovita bolest vezivnog tkiva), sa simptomima kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica-povišena telesna temperatura ili dezorijentacija (videti odeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema: trombocitopenija.

Dodatno primećeni su 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 pojaviti kod osoba koje u istoriji bolesti imaju pojavu angioedema i bronhospastične reaktivnosti (npr. astma i nazalni polipi).

Poremećaji metabolizma i ishrane: anoreksija, hiperkalemija, hiponatremija.

Psihijatrijski poremećaji: neuobičajeno razmišljanje, depresija, nesanica, anksioznost, nervoza, psihotične reakcije, noćne more, halucinacije, euforija, poremećaj koncentracije, pospanost.

Primećeni su i konfuzija i razdražljivost.

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

Poremećaji oka: poremećaj vida, smetnje, neuritis optičkog nerva.

Poremećaji uha i labirinta: tinitus, gubitak sluha, vertigo.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: akutna bubrežna insuficijencija, povećana učestalost mokrenja, intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom, retencija urina, oligurija, hemolitički uremijski sindrom, bol u predelu bubrega (sa hematurijom ili bez nje, uz azotemiju ili bez nje). Kao i sa drugim lekovima koji inhibiraju sintezu prostaglandina bubrega, znaci oštećenja funkcije bubrega kao što su povećanje vrednosti kreatinina i kalijuma (ali ne ograničavajući se samo na njih), mogu se javiti nakon jedne doze ketorolaka primenjene intravenski.

Kardiološki poremećaji: palpitacije, bradikardija, srčana insuficijencija.

Vaskularni poremećaji: hipertenzija, hipotenzija, pojava hematoma, naleti crvenila, bledilo lica, krvarenje postoperativnih rana.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na to da primena koksiba i nekih NSAIL (posebno u velikim dozama) može biti povezana sa malo povećanim rizikom od nastanka arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Iako nije pokazano da primena ketorolaka može da poveća rizik od trombotičnih događaja, kao što je infarkt miokarda, nema dovoljno podataka da bi se isključila mogućnost pojave takvog rizika pri primeni ketorolaka.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: poremećaj plodnosti kod žena.

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

Hepatobilijarni poremećaji: hepatitis, holestatska žutica, insuficijencija jetre.

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

Dodatno, primećeni su multififormni eritem i fotosenzitivnost kože.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: mijalgija, funkcionalni poremećaj.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: pojačana žeđ, astenija, edem, reakcije na mestu primene i bol, groznica-povišena telesna temperatura, bol u grudima.

Dodatno, primećeni su osećaj slabosti, zamor i povećanje telesne mase.

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

Poremećaji laboratorijskih testova

Videti odeljak Postmarketinško praćenje (Neželjena dejstva).

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 ketorolakom sa jednokratnom dozom u različitom stepenu se ispoljavalo kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, hiperventilacija, peptički ulkus i/ili erozivni gastritis i poremećaj funkcije bubrega a simptomi su se povlačili nakon prekida terapije.

Može se javiti gastrointestinalno krvarenje. Hipertenzija, akutna bubrežna insuficijencija, depresija disanja i koma mogu se, retko, javiti nakon oralne upotrebe NSAIL.

Takođe su primećeni glavobolja, bol u epigastrijumu, dezorijentacija, ekscitacija, pospanost, vrtoglavica, tinitus i gubitak svesti.

Retko su prijavljivani slučajevi dijareje i povremenih konvulzija.

Anafilaktoidne reakcije su prijavljene nakon oralne upotrebe terapijskih doza NSAIL i mogu se javiti i nakon predoziranja.

Terapija

Nakon predoziranja NSAIL, pacijente treba lečiti simptomatskim i suportivnim merama. Ne postoje specifični antidoti. Hemodijaliza ne utiče značajno na uklanjanje ketorolaka iz krvotoka.

U toku jednog sata od uzimanja potencijalno toksične količine, treba razmotriti uzimanje aktivnog uglja. Kao alternativu, kod odraslih osoba, treba razmotriti ispiranje želuca u toku jednog sata od uzimanja doze potencijalno opasne po život.

Treba omogućiti dobru ekskreciju urina. Funkciju bubrega i jetre treba pažljivo pratiti. Pacijente treba pratiti najmanje četiri sata nakon uzimanja potencijalno toksične količine. Česte ili produžene konvulzije treba lečiti intravenski primenjenim diazepamom. Ostale mere mogu biti indikovane na osnovu kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, ne steroidni; 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 propisuje u analgetskoj dozi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Intramuskularna primena: nakon intramuskularne primene, ketorolak-trometamol se brzo i potpuno resorbuje, gde do srednjih koncentracija u plazmi od 2,2 mikrograma/mL dolazi u proseku za 50 minuta po primeni pojedinačne doze od 30 mg. Uticaji starosti pacijenta, funkcije bubrega i jetre na terminalno poluvreme eliminacije i srednji ukupni klirens prikazani su u tabeli u nastavku (procenjeno na osnovu primene pojedinačne intramuskularne doze ketorolaka u dozi od 30 mg).

Vrsta ispitanika	Ukupni klirens (L/h/kg) Srednja vrednost (raspon)	Terminalno poluvreme eliminacije (h) Srednja vrednost (raspon)
Zdravi ispitanici (n = 54)	0,023 (0,010 – 0,046)	5,3 (3,5 – 9,2)
Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre (n = 7)	0,029 (0,013 – 0,066)	5,4 (2,2 – 6,9)
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (n = 25) (vrednost kreatinina u serumu 160 – 430 mikromola/L)	0,016 (0,005 – 0,043)	10,3 (5,9 – 19,2)
Pacijenti na hemodijalizi (n = 9)	0,016 (0,003 – 0,036)	13,6 (8,0 – 39,1)
Zdravi stariji ispitanici (n = 13) (prosečna starost 72 godine)	0,019 (0,013 – 0,034)	7,0 (4,7 – 8,6)

Intravenska primena: nakon intravenske primene pojedinačne doze od 10 mg ketorolak-trometamola identifikovana srednja koncentracija u plazmi od 2,4 mikrograma/mL u proseku 5,4 minuta po primeni doze, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 5,1 sati, prosečnim volumenom distribucije od 0,15 L/kg i ukupnim klirensom iz plazme od 0,35 mL/min/kg.

Farmakokinetika ketorolaka kod ljudi nakon jednokratne ili višekratne primene je linearna. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nakon primene na svakih šest sati tokom jednog dana. Tokom dugotrajne primenom ne dolazi do promena klirensa. Primarni put ekskrecije ketorolaka i njegovih metabolita je preko bubrega: 91,4% (srednja vrednost) date doze nalazi se u urinu, a 6,1% (srednja vrednost) u fecesu.

Više od 99% ketorolaka u plazmi je vezano za proteine u širokom opsegu koncentracija.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U jednoj studiji koja je trajala 18 meseci i koja je sprovedena 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 dozi od 30 mg četiri puta na dan, na osnovu površine ispod krive koncentracije u plazmi vrednosti (PIK)) i jednoj u trajanju od 24 meseca sprovedenoj na pacovima s dozom od 5 mg/kg/dan (0,5 puta većom 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 i 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

Etanol 96%
Natrijum-hlorid
Natrijum hidroksid
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Zodal se ne sme mešati u malim zapreminama (npr. u špricu) sa morfin-sulfatom, petidin-hidrohloridom, prometazin-hidrohloridom ili hidroksizin-hidrohloridom, jer može doći do precipitacije ketorolak-trometamola.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti (tip I) grupe.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula koja sadrži 1 mL rastvora, upakovanih u PVC blister (intermedijerno pakovanje) i Uputstvo za lek.

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

Lek Zodal, rastvor za injekciju je kompatibilan sa 0,9% natrijum-hloridom, 5% glukozom i Ringerovim rastvorom.

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: 000457466 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.