

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KetoVision 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Ketorolac-Trometamol (0,5 % m/V).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,9 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid pro Tropfen, entsprechend 0,1 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KetoVision ist indiziert zur Prophylaxe und Minderung von Entzündungen und deren begleitender Symptome nach Augenoperationen.

KetoVision wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Postoperative Entzündungen

Ein Tropfen dreimal täglich in das Auge getropft, beginnend 24 Stunden vor der Operation und fortgeführt bis zu 3-4 Wochen postoperativ.

Kinder und Jugendliche

KetoVision wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bzgl. der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Ein Tropfen der Lösung wird in den unteren Bindehautsack des zu behandelnden Auges eingeträufelt, wobei das untere Augenlid vorsichtig nach unten gezogen wird und der Blick nach oben gerichtet ist.

Um eine Kontamination von Auge oder Augentropfen zu vermeiden, darf die Tropfspitze nicht mit irgendeiner Oberfläche in Kontakt kommen.

Wird KetoVision gleichzeitig mit anderen topischen Augenmedikamenten angewendet, muss zwischen den Anwendungen der beiden Arzneimittel ein Abstand von mindestens 5 Minuten liegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Es besteht die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern. KetoVision ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen früher Überempfindlichkeiten gegen diese Arzneimittel aufgetreten sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, KetoVision bei Patienten mit bekannten Blutungsneigungen oder bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, welche die Blutungszeit verlängern können, mit Vorsicht einzusetzen.

Wie andere entzündungshemmende Arzneimittel kann KetoVision die üblichen Anzeichen einer Infektion maskieren.

Alle nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSARs) können die Wundheilung verlangsamen oder verzögern.

Die gleichzeitige Anwendung von NSARs und topischen Kortikosteroiden kann die Möglichkeit von Wundheilungsstörungen erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von KetoVision und topischen Kortikosteroiden sollte bei Patienten, die zu Schädigungen des Hornhautepithels neigen, mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung topischer NSARs kann zu Keratitis führen. Bei einigen Patienten kann die fortdauernde Anwendung von topischen NSARs zu Schädigung des Hornhautepithels, Hornhautverdünnung, Hornhauterosion, Hornhautulzeration oder Hornhautperforation führen. Diese Ereignisse können das Sehvermögen gefährden. Patienten mit Anzeichen einer Schädigung des Hornhautepithels sollten unverzüglich die Anwendung von topischen NSARs abbrechen, und der Zustand der Kornea sollte engmaschig überwacht werden.

Topische NSARs sollten bei Patienten mit komplizierten Augenoperationen, denervierter Kornea, kornealen Epitheldefekten, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Augenoberfläche (z.B. trockenes Auge), rheumatoider Arthritis oder wiederholten Augenoperationen innerhalb von kurzen Zeitabständen mit Vorsicht angewendet werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für korneale Nebenwirkungen besteht, die zu einer Gefährdung des Sehvermögens führen können.

Postmarketing Erfahrungen mit topischen NSARs deuten auch darauf hin, dass die Anwendung mehr als 24 Stunden vor einer Operation und länger als 14 Tage nach einer Operation das Risiko für den Patienten im Hinblick auf Auftreten und Schweregrad von kornealen Nebenwirkungen erhöhen kann.

Nach Markteinführung wurde von Bronchospasmen oder Verschlechterung von Asthma bei Patienten berichtet, welche entweder eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure/nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel hatten oder die in der Vorgeschichte bei Anwendung

von Ketorolac-Trometamol Augentropfen Asthma hatten. Hierzu können Ketorolac-Trometamol Augentropfen beigetragen haben. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung von KetoVision mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen können verringert werden, indem zur Linderung der Symptome die geringste wirksame Dosierung für die kürzeste Dauer angewendet wird.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ketorolac-Trometamol Augentropfen wurde ohne Hinweis auf Wechselwirkungen zusammen mit systemischen und ophthalmologischen Arzneimitteln angewandt wie

- Antibiotika (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Neomycin, Polymyxin)
- Sedativa (z. B. Diazepam, Hydroxyzin, Lorazepam, Promethazin)
- Betablockern (z. B. Timololmaleat)
- Carboanhydrasehemmern
- Miotika, Mydriatika, Zykloplegika (z. B. Acetylcholin, Atropin, Cyclopentolat)
- Lokalanästhetika. (z. B. Bupivacain, Lidocain, Tetracain)

KetoVision kann die Wundheilung verlangsamen bzw. verzögern. Für topisch angewandte Kortikosteroide ist die verlangsamte bzw. verzögerte Wundheilung ebenfalls bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von topischen nicht-steroidalen Entzündungshemmern und topischen Kortikosteroiden kann die Möglichkeit von Wundheilungsstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ketorolac-Trometamol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung und/oder die postnatale Entwicklung negativ beeinflussen. Die Anwendung von KetoVision während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

KetoVision soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Nach systemischer Anwendung wird Ketorolac-Trometamol in die Muttermilch ausgeschieden.

Fertilität

Es liegen keine geeigneten Daten zur Anwendung von Ketorolac-Trometamol in Bezug auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KetoVision hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach der Anwendung von Augentropfen kann es zu vorübergehendem Schleiersehen kommen. Lenken Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, bis sich die Sicht geklärt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ketorolac-Trometamol sind vorübergehendes Stechen und Brennen beim Eintropfen in das Auge.

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit einschließlich örtlich begrenzter allergischer Reaktionen		
Augenerkrankungen	Augenreizungen– (einschließlich brennendes Gefühl) Augenschmerzen (einschließlich stechen)	Keratitis punctata superficialis, Ödem des Auges und/oder des Augenlides, Pruritus am Auge, konjunktivale Hyperämie, Augeninfektionen, Augenentzündungen, Iritis, Hornhautpräzipitate, Netzhautblutungen, zystoides Makula-Ödem, Trauma des Auges, erhöhter intraokulärer Druck, Schleiersehen und/oder vermindertes Sehvermögen	Hornhautulkus, Hornhautinfiltrate, trockenes Auge, Epiphora	Hornhautschädigung, z.B.: Verdünnung, Erosion, Epithelabbau und Perforation*, ulzerative Keratitis, okuläre Hyperämie, Gesichtsoedem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Bronchospasmus oder Verschlechterung von Asthma **

Die oben angeführten Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit in klinischen Studien gereiht.

*In vereinzelt Berichten nach Markteinführung wurde über Hornhautschäden einschließlich Hornhautverdünnung, Hornhauterosion, Epithelschädigung und Hornhautperforation berichtet. Diese traten hauptsächlich bei Patienten auf, die gleichzeitig topische Kortikosteroide angewendet haben und/oder bei denen eine entsprechende Prädisposition vorlag (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.4).

** Nach Markteinführung wurde von Bronchospasmen oder Verschlechterung von Asthma bei Patienten berichtet, welche entweder eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure/nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel hatten oder die in der Vorgeschichte bei Anwendung von Ketorolac-Trometamol Augentropfen Asthma hatten. Hierzu können Ketorolac-Trometamol Augentropfen beigetragen haben.

Bei den in der Ophthalmologie gebräuchlichen topischen Dosierungen wurden keine der für die systemische Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (einschließlich Ketorolac-Trometamol) bekannten Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: +43(0)50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es ist unwahrscheinlich, dass Überdosierungen bei der empfohlenen Art der Anwendung auftreten.

Bei einem versehentlichen Verschlucken sollte Flüssigkeit getrunken werden, um einen Verdünnungseffekt zu erzielen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, nichtsteroidale Antiphlogistika

ATC-Code: S01BC05

Ketorolac-Trometamol ist ein nicht-steroidales antiinflammatorisches Arzneimittel mit analgetischer und entzündungshemmender Wirkung. Ketorolac-Trometamol hemmt das Enzym Cyclooxygenase, das für die Biosynthese der Prostaglandine essentiell ist. Für Ketorolac-Trometamol konnte eine Senkung der Prostaglandin-Konzentration im Kammerwasser nach topischer Anwendung am Auge nachgewiesen werden.

Die systemische Anwendung von Ketorolac-Trometamol verursachte keine Pupillenverengung. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass Ketorolac-Trometamol keinen signifikanten Einfluss auf den intraokularen Druck hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) allgemeine Merkmale

Resorption

Bioverfügbarkeit Kammerwasser Kaninchen	0,856 µg-equiv./ml @ 0,5 Stunden
Mittlere Konzentration der Gesamtradioaktivität	1,607 µg-equiv./ml @ 2 Stunden
T _{max}	3,38 Stunden
C _{max}	1,905 µg-equiv./ml
AUC (0-8 Stunden)	9,39 µg-equiv. Stunde/ml
Total AUC	13,53 µg-equiv. Stunde/ml
Halbwertszeit	3,77 Stunden
Absolute okulare Bioverfügbarkeit	3,7 %

Nach topischer okularer Dosierung bei Kaninchen war die Halbwertszeit der Gesamtradioaktivität im Kammerwasser länger als nach intrakameraler Injektion. Das deutet darauf hin, dass eine topische Dosierung einen „Reservoir“-Effekt im Corneaepithel und einen kontinuierlichen Fluss des Wirkstoffs vom Reservoir in das Kammerwasser bewirkt.

Verteilung

Nach Anwendung ophthalmologischer Dosen bei Kaninchen, wurden die Spitzenkonzentrationen der Radioaktivität in den Augengeweben innerhalb 1 Stunde erreicht, mit den höchsten Werten in der Cornea (6,06 µg-equiv./ml). Nach einer Stunde wurde die Mehrheit der Radioaktivität (0,9 % der verabreichten Dosis) in der Sklera (0,58 %) und Cornea (0,24 %) wieder gefunden; geringere Mengen wurden im Kammerwasser (0,026 %), Glaskörper (0,023 %), Retina/Choroid (0,018 %), Iris/Ziliarkörper (0,007 %) und Linse (0,002 %) gefunden.

Im Vergleich zum jeweiligen AUC im Plasma, waren die AUC's bei Kaninchen höher für Cornea (104-fach), Sklera (27-fach), Iris/Ziliarkörper (5,8-fach), Retina/Choroid (5,6-fach), Kammerwasser (3,3-fach) und ungefähr die Hälfte für Glaskörper und Linse. Nach ophthalmologischer Anwendung war die wirkstoffspezifische Radioaktivität höher in den Augengeweben und niedriger im Plasma im Vergleich zu den Werten nach i.v. Anwendung.

Systemische Resorption

Ketorolac wurde in Kaninchen nach ophthalmologischer Anwendung rasch in den systemischen Kreislauf aufgenommen (T_{max}, 15 Minuten). Die Plasma-Halbwertszeiten nach ophthalmologischer Anwendung (6,6 – 6,9 Stunden) waren länger als jene nach i.v. Anwendung (1,1 Stunden), was darauf hindeutet, dass die Verlagerung des Wirkstoffs vom Auge in den venösen Kreislauf geschwindigkeitsbestimmend sein könnte. Durch Vergleich der Wirkstoffkonzentration im Kammerwasser nach intrakameraler Injektion mit den Plasmawerte nach i.v. Verabreichung, konnte gezeigt werden, dass Ketorolac schneller aus dem Plasma entfernt wird (6 ml/min) als aus der vorderen Augenkammer (11 µl/min).

Ketorolac-Spitzenplasmawerte traten bei Javaneraffen 1,1 Stunden nach der ophthalmologischen Anwendung ein. Die Plasmahalbwertszeit von Ketorolac war nach ophthalmologischer (1,8 Stunden) und i.v. Anwendung (1,6 Stunden) ähnlich.

Die Mehrheit der ophthalmologischen Dosis wurde über den Urin ausgeschieden (66 % bei Kaninchen und 75 % bei Affen) und ein kleiner Teil über die Faeces (11 % bei Kaninchen und 2 % bei Affen).

Das Ausmaß der systemischen Resorption nach ophthalmologischer Anwendung betrug im Durchschnitt 73 % bei Kaninchen und 76 % bei Javaneraffen.

Biotransformation

Nach ophthalmologischer Anwendung bei Kaninchen war Ketorolac die Hauptkomponente (> 90%) für Radioaktivität im Kammerwasser und Plasma; der p-hydroxy Metabolit war für 5% der Radioaktivität im Plasma verantwortlich. Ketorolac war auch die Hauptkomponente (96%) für Radioaktivität im Plasma nach ophthalmologischer Anwendung bei Affen.

72 %, 17 % und 6 % der Gesamtradioaktivität im Urin stammten von intaktem Ketorolac, p-hydroxy Ketorolac und anderen polaren Metaboliten nach ophthalmologischer Anwendung bei Kaninchen.

Nach i.v. Anwendung waren die relativen Anteile an der Gesamtradioaktivität im Urin im Durchschnitt 6% für intaktes Ketorolac, 68 % für p-hydroxy Ketorolac und 22% für polare Metaboliten.

Bei Affen war intaktes Ketorolac und seine polaren Metaboliten für 32 % bzw. 65 % der Gesamtradioaktivität im Urin nach ophthalmologischer Anwendung verantwortlich und für jeweils 50 % und 49 % nach i.v. Anwendung, woraus folgt, dass der Metabolismus von Ketorolac bei Affen und Kaninchen nach ophthalmologischer und i.v. Anwendung qualitativ ähnlich war.

b) Merkmale bei Patienten

Ketorolac-Trometamol Lösungen (0,1 % oder 0,5 %) oder Trägerstoffe wurden in die Augen von Patienten ungefähr 12 und 1 Stunde vor einer Operation eingetroft. Die Konzentrationen von Ketorolac im Kammerwasser zum Zeitpunkt der Operation waren bei einem Patienten der mit 0,1 % Ketorolac-Trometamol behandelt wurden an der unteren Nachweisgrenze (40 ng/l) und bei 7 Patienten unterhalb der Bestimmungsgrenze. Der durchschnittliche Wert von Ketorolac im Kammerwasser bei Patienten die mit 0,5 % Ketorolac-Trometamol behandelt wurden lag bei 95 ng/l. Die Konzentrationen an PGE₂ im Kammerwasser waren jeweils 80 pg/ml, 40 pg/ml und 28 pg/ml bei Patienten die mit Trägerstoff, 0,1 % Ketorolac-Trometamol bzw. 0,5 % Ketorolac-Trometamol behandelt wurden. In einer 21-Tage Mehrfachdosis (dreimal täglich) Toleranzstudie an gesunden Probanden hatte nur 1 von 13 Probanden nachweisbare pre-dose Plasmawerte (0,021 µg/ml). In einer weiteren Gruppe zeigten nur 4 von 13 Probanden sehr niedrige Ketorolac-Plasmawerte (0,011 bis 0,023 µg/ml) 15 Minuten nach der Anwendung am Auge.

Höhere Werte an Ketorolac im Kammerwasser und sehr niedrige oder nicht nachweisbaren Plasmakonzentrationen nach ophthalmologischer Anwendung deuten darauf hin, dass die ophthalmologische Anwendung von Ketorolac-Trometamol bei der Behandlung von Augenerkrankungen zu einer recht geringen systemischen Resorption im Patienten führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subakute und chronische Studien mit Ketorolac im Tierversuch haben die Sicherheit des Arzneimittels erwiesen. Darüber hinaus wurde die okuläre Sicherheit von Octoxinol 40 getrennt bewertet. Es zeigte sich, dass Ketorolac keine Reizerscheinungen hervorruft und keine lokalanästhetische Wirkung aufweist. Der Heilungsprozess von experimentellen Hornhautläsionen bei Kaninchen wurde nicht beeinflusst, die Ausbreitung von experimentellen Augeninfektionen mit *Candida albicans*, *Herpes simplex* Virus Typ 1 oder *Pseudomonas aeruginosa* bei Kaninchen nicht gefördert und der Augeninnendruck bei gesunden Kaninchenaugen nicht erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
Octoxinol 40
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tropfflasche aus LDPE (low density polyethylene) mit durchsichtiger LDPE Tropfspitze und weißem HDPE (high density polyethylene) Schraubverschluss. Jede Flasche enthält 5 ml Augentropfenlösung.
Packungsgröße: 1 x 5 ml Tropfflasche und 3 x 5 ml Tropfflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
Tel. (+49) 089/ 840 79 230
Fax. (+49) 089/ 840 79 240
info@omnivision.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30636

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.08.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.07.2016

10. STAND DER INFORMATIONEN

Oktober 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.