

## 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 wird angewendet zur Prophylaxe und Reduktion von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Augenoperation.

KetoVision wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Postoperative Entzündungen*

3 x täglich 1 Tropfen in das Auge eintropfen. Mit der Behandlung 24 Stunden vor der Operation beginnen und bis zu 3-4 Wochen post-operativ fortsetzen.

##### *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 eingebracht, wobei das untere Augenlid vorsichtig abwärts 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 Arzneimitteln am Auge angewendet, muss zwischen der Anwendung der beiden Arzneimittel ein Abstand von mindestens 5 Minuten eingehalten werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Es besteht die Möglichkeit einer Kreuzüberempfindlichkeit mit Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern.

KetoVision ist kontraindiziert bei Personen, 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, die die Blutungszeit verlängern können, mit Vorsicht anzuwenden.

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

Alle nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAIDs) können die Wundheilung verlangsamen oder verzögern. Die gleichzeitige Anwendung von NSAIDs und topischen Kortikosteroiden kann die Möglichkeit für 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 NSAIDs kann zu Keratitis führen. Bei einigen Patienten kann die fortdauernde Anwendung von topischen NSAIDs 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 NSAIDs abbrechen, und der Zustand der Kornea sollte engmaschig überwacht werden.

Topische NSAIDs 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 kurzer Zeitabstände 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 NSAIDs 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 Exazerbationen von Asthma bei Patienten berichtet, die entweder eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure/nichtsteroidalen Antiphlogistika 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.

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Benzalkoniumchlorid 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 wurden ohne Hinweis auf Wechselwirkungen zusammen mit systemischen und ophthalmologischen Arzneimitteln angewendet wie

- Antibiotika (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Neomycin, Polymyxin)
- Sedativa (z. B. Diazepam, Hydroxyzin, Lorazepam, Promethazin)
- Beta-Blocker (z. B. Timololmaleat)
- Carbonanhydrasehemmer
- Miotika, Mydriatika, Zycloplegika (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 NSAIDs 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. Ketorolac-Trometamol wird nach systemischer Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden.

##### Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten über die 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. Patienten sollten warten, bis sich die Sicht geklärt hat, bevor sie am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Einteilung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 genannten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ketorolac-Trometamol sind vorübergehendes Stechen und Brennen beim Eintropfen in das Auge.

<b>Systemorgan- klassen gemäß MedDRA- Datenbank</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind- lichkeit einschließlich örtlich begrenzter allergischer Reaktionen		
Augenerkran- kungen	Augenreizungen (einschließlich Brennen am Auge), Augenschmerzen (einschließlich Stechen am Auge)	Keratitis punctata superficialis, Ödem des Auges und/oder des Augenlides, Pruritus am Auge, konjunktivale Hyperämie, Augeninfektionen, Entzündungen des Auges, Iritis, Hornhautpräzipitate , Netzhautblutungen, zystoides Makula- Ödem, Trauma des Auges, erhöhter intraokulärer Druck, Schleiersehen und/oder vermindertes Sehvermögen	Hornhautulkus, Hornhautinfiltrate, Trockenes Auge, Epiphora,	Hornhautschäden z.B. Hornhaut- verdünnung, Hornhauterosion, Epithelschädigung und Hornhaut- perforation*, ulzerative Keratitis, okuläre Hyperämie, Gesichtsödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums				Bronchospasmus oder Exazerbation von Asthma**

Die oben aufgeführten Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer in klinischen Studien auftretenden Häufigkeiten aufgelistet.

\* 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 Abschnitt 4.4)

\*\* Nach Markteinführung wurde von Bronchospasmen oder Exazerbationen von Asthma bei Patienten berichtet, die entweder eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure/nichtsteroidalen Antiphlogistika 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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es ist unwahrscheinlich, dass bei der empfohlenen Art der Anwendung Überdosierungen 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 nichtsteroidales antiphlogistisches Arzneimittel mit analgetischer und entzündungshemmender Wirkung. Ketorolac-Trometamol hemmt das Enzym Cyclooxygenase, das für die Biosynthese der Prostaglandine essentiell ist. Für Ketorolac Augentropfen konnte eine Senkung der Prostaglandin-Konzentration im Kammerwasser nach topischer Anwendung am Auge nachgewiesen werden.

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

a) Allgemeine Eigenschaften

#### **Resorption**

Bioverfügbarkeit im Kammerwasser von Kaninchen	0,856 µg eq/ml @ 0.5 h
Mittlere Konzentration der Gesamtradioaktivität	1,607 µg eq/ml @ 2 h
T <sub>max</sub>	3,38 h
C <sub>max</sub>	1,905 µg eq/ml
AUC (0-8 h)	9,39 µg eq h/ml
AUC (gesamt)	13,53 µg eq h/ml
Halbwertszeit	3,77 h
Absolute okuläre Bioverfügbarkeit	3,7 %

Nach topischer okularer Anwendung bei Kaninchen war die Halbwertszeit der Gesamtradioaktivität im Kammerwasser länger als nach intrakameraler Injektion. Dies deutet darauf hin, dass topische Gaben zu einem „Reservoir“-Effekt im Hornhautepithel und zu einem kontinuierlichen Fluss des Wirkstoffs aus dem Reservoir in das Kammerwasser führen können.

### Verteilung

Nach Anwendung am Auge bei Kaninchen wurden die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität im Augengewebe innerhalb von 1 Stunde erreicht und waren in der Kornea am höchsten (6,06 µg eq/ml). Nach 1 Stunde wurde die meiste Radioaktivität (0,9 % der verabreichten Dosis) in der Sklera (0,58 %) und Kornea (0,24 %) gefunden und eine geringere Menge in Kammerwasser (0,026 %), Glaskörperflüssigkeit (0,023 %), Retina / Aderhaut (0,018 %), Iris / Ziliarkörper (0,007 %) und Linse (0,002 %).

Im Vergleich zu den Plasma AUC-Werten waren die AUCs bei Kaninchen größer für Kornea (104-fach), Sklera (27-fach), Iris / Ziliarkörper (5,8-fach), Retina / Aderhaut (5,6-fach), Kammerwasser (3,3-fach) und ungefähr die Hälfte für Glaskörperflüssigkeit und Linse. Nach der Anwendung am Auge waren die Konzentrationen an wirkstoffbezogener Radioaktivität im Vergleich zu der nach i.v. Gabe im Augengewebe höher und im Plasma niedriger.

### Systemische Aufnahme

Nach Anwendung am Auge bei Kaninchen wurde Ketorolac schnell in den systemischen Kreislauf aufgenommen ( $T_{max}$  15 min). Plasma-Halbwertszeiten nach Applikation am Auge (6,6 – 6,9 h) waren länger als die nach i.v. Gabe (1,1 h), was darauf hindeutet, dass der Transport vom Auge in den venösen Kreislauf geschwindigkeitsbestimmend ist. Der Vergleich der Arzneimittel-Spiegel im Kammerwasser nach Injektion in die Kammer versus Plasmaspiegel nach i.v. Gabe zeigte, dass Ketorolac im Plasma schneller (6 ml/min) abgebaut wurde als in der vorderen Augenkammer (11 µl/min).

Bei Javaneraffen traten die höchsten Plasmaspiegel von Ketorolac nach 1,1 h nach Anwendung am Auge auf. Die Plasma-Halbwertszeiten von Ketorolac waren nach ophthalmischer (1,8 h) und i.v. Gabe (1,6 h) ähnlich.

Die größte Menge der ophthalmischen Dosis wurde im Urin ausgeschieden (66 % bei Kaninchen und 78 % bei Affen) und eine kleine Menge im Stuhl (11 % bei Kaninchen und 2 % bei Affen). Die Menge der systemischen Resorption betrug nach ophthalmischer Gabe durchschnittlich 73 % bei Kaninchen und 76 % bei Javaneraffen.

### Biotransformation

Nach Anwendung am Auge bei Kaninchen stellte Ketorolac die größte Komponente (mehr als 90 %) der Radioaktivität im Kammerwasser und im Plasma dar, und die p-Hydroxymetabolite machten 5 % der Radioaktivität im Plasma aus. Ketorolac war auch die größte Komponente (96 %) der Plasmaradioaktivität nach ophthalmischer Gabe bei Affen.

Nach Anwendung am Auge bei Kaninchen machten intaktes Ketorolac, p-Hydroxy-Ketorolac und andere polare Metabolite jeweils 72 %, 17 % und 6 % der gesamten Radioaktivität im Urin aus. Nach i.v. Gabe betragen die relativen Anteile an der gesamten Radioaktivität im Urin durchschnittlich 6 % als intaktes Ketorolac, 68 % als p-Hydroxy-Ketorolac und 22 % als polare Metabolite.

Bei Affen betragen intaktes Ketorolac und seine polaren Metabolite jeweils 32 % und 65 % der gesamten Radioaktivität im Urin nach ophthalmischer Dosierung und jeweils 50 % und 49 % der Radioaktivität im Urin nach i.v. Gabe. Demnach ist der Metabolismus von Ketorolac bei Affen und Kaninchen nach ophthalmischer und i.v. Anwendung qualitativ ähnlich.

## b) Eigenschaften bei Patienten

Ketorolac-Trometamol Lösungen (0,1 % und 0,5 %) bzw. Trägerstoff wurden ungefähr 12 Stunden und 1 Stunde vor der Operation in die Augen von Patienten eingetropt. Proben, die zum Zeitpunkt der Operation entnommen wurden, zeigten nach Gabe von 0,1 % Ketorolac-Trometamol bei einem Patienten Kammerwasserkonzentrationen von Ketorolac an der unteren Nachweisgrenze (40 ng/ml) und bei 7 Patienten unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die durchschnittliche Kammerwasserkonzentration von Ketorolac bei Patienten, die mit 0,5 % Ketorolac-Trometamol behandelt wurden, betrug 95 ng/ml. Die PGE<sub>2</sub>-Konzentrationen im Kammerwasser lagen jeweils bei 80 pg/ml, 40 pg/ml und 28 pg/ml bei Patienten, die mit dem Trägerstoff, 0,1 % Ketorolac-Trometamol bzw. 0,5 % Ketorolac-Trometamol, behandelt wurden.

In einer 21-tägigen Toleranzstudie an gesunden Probanden zeigte nur einer von 13 Probanden bei mehrfacher Gabe (3 x täglich) vor Verabreichung eine messbare Plasmakonzentration (0,021 µg/ml). In einer anderen Gruppe von 13 Probanden zeigten nur 4 Probanden 15 Minuten nach okularer Gabe eine sehr geringe Plasmakonzentration an Ketorolac (0,011 bis 0,023 µg/ml).

Höhere Konzentrationen an Ketorolac im Kammerwasser und sehr geringe oder nicht nachweisbare Plasmakonzentrationen nach Anwendung am Auge lassen somit den Schluss zu, dass die Anwendung von Ketorolac-Trometamol zur Behandlung von Augenerkrankungen zu einer sehr geringen systemischen Resorption beim 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 okulare 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 (Ph.Eur.)  
Octoxinol 40  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 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 Tropfflaschen aus LDPE (low density polyethylene) mit transparenter LDPE Tropfspritze und weißem Schraubverschluss aus HDPE (high density polyethylene).

Jede Flasche enthält 5 ml Augentropfenlösung.

Packungsgrößen: 1 oder 3 Flaschen

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

Lindberghstr. 9

82178 Puchheim

Deutschland

Tel. (+49) 089/ 840 79 230

Fax. (+49) 089/ 840 79 240

info@omnivision.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

79179.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.11.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.05.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2020

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig