

• H

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180333
Разрешение №	BB/MK/MP-43752
Одобрение №	27-11-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кеторолак Вижън 5 mg/ml, капки за очи, разтвор

Ketorolac Vision 5 mg/ml, eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 5 mg кеторолак трометамол (ketorolac trometamol)

Помощни вещества с известно действие: бензалкониев хлорид (benzalkonium chloride) 0,1 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Бистра течност, свободна от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Кеторолак е лекарствено вещество, което спада към групата на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС).

Показан е при възрастни за профилактика и намаляване на възпалението и свързаните с него симптоми след операция на очите.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Само за локално очно приложение.

Възрастни и лица в старческа възраст (над 65 години):

Следоперативно възпаление:

1 капка от разтвора се поставя в окото/очите три пъти дневно. Началото на лечението започва 24 часа преди операцията и продължава до три седмици след нея.

Педиатрична популация:

Няма съответно приложение на Кеторолак Вижън в педиатричната популация за показаниято: Профилактика и намаляване на възпалението след операция на катаракта.

Начин на приложение:

Прилага се чрез накапване в конюнктивалния сак.



За да се предпазят апликатор-капкомерът и разтворът от замърсяване не трябва да се докосват клепачите, заобикалящата ги повърхност или други зони с върха на апликатор-капкомера на флакона.

За да се предотврати абсорбирането на лекарството през назалната мукоза, назолакрималният канал трябва да се притисне с пръсти след поставяне на капките в продължение на 2 - 3 минути. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и повишаване на локалната активност.

В случай, че се използва повече от един лекарствен продукт за приложение в окото, интервалите между отделните приложения не трябва да бъдат по-кратки от 5 минути.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към кеторолак или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1. Съществува риск от кръстосана чувствителност към ацетилсалицилова киселина и други НСПВС. Противопоказан е при лица, които в миналото са имали прояви на свръхчувствителност към лекарства от тази група.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се Кеторолак Вижън да се прилага с повишено внимание при пациенти с известна склонност към кървене или приемащи лекарства, които могат да удължат времето на кървене.

Подобно на други противовъзпалителни лекарства, Кеторолак Вижън може да маскира обичайните признаци на инфекция.

Всички НСПВС могат да забавят заздравяването на раните. Едновременната употреба на НСПВС и локални стероиди може да увеличи този риск.

Употребата на Кеторолак Вижън заедно с локални кортикостероиди изисква внимание при пациенти, при които се подозират епителни увреждания на роговицата.

Използването на локални НСПВС може да причини кератит. При някои пациенти продължителната употреба на локални НСПВС може да доведе до увреждане на епитела, изтъняване на роговицата, корнеална ерозия, улцерация или перфорация на роговицата. Тези състояния могат да бъдат опасни за зрението. Пациенти с доказано нарушение на роговичния епител трябва незабавно да прекратят употребата на локални НСПВС и да бъдат внимателно проследявани.

Локалните НСПВС трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с усложнения след операции на очите, денервация на роговицата, корнеални епителни дефекти, захарен диабет, заболявания на очната повърхност (напр. Синдром на сухото око), ревматоиден артрит или повторни операции на окото в кратък период от време, тъй като при тези състояния се повишава рискът от нежелани реакции от страна на роговицата, които могат да бъдат опасни за зрението.

Постмаркетинговият опит с локални НСПВС предполага, че употребата им повече от 24 часа преди операция или над 14 дни следоперативно може да увеличи риска от поява на нежелани реакции от страна на роговицата, както и тяхната тежест.

Кеторолак Вижън съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на очите и е известно, че обезцветява меките контактни лещи. Да се избягва контакт с меките контактни лещи.



Пациентите трябва да бъдат инструктирани да отстраняват контактните лещи преди прилагането на Кеторолак Вижън и да изчакват най-малко 15 минути преди повторното им поставяне.

Има постмаркетингови съобщения за развитие на бронхоспазъм или обостряне на астма при пациенти, които имат известна свръхчувствителност към аспирин / НСПВС или анамнеза за астма, свързана с употребата на кеторолак. Препоръчва се повишено внимание при употребата на Кеторолак Вижън при тези пациенти (вж. Точка 4.8).

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат минимизирани, като продуктът се прилага в най-ниската ефективна доза и с най-кратка продължителност на лечението, достатъчна за контролиране на симптомите.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Кеторолак Вижън може да бъде прилаган безопасно в комбинация със системни и офталмологични лекарства като антибиотици, седативи, бета-блокери, инхибитори на карбоанхидразата, миотици, мидриатици, локални анестетици и циклоплегици.

Кеторолак може да забави или удължи заздравителните процеси. За локалните кортикостероиди също е известно, че забавят или удължават заздравяването. Едновременната употреба на локални НСПВС и локални кортикостероиди може да увеличи риска от проблеми с процеса на заздравяване (вж. Точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на кеторолак трометамол при бременни жени. Проучвания при животни показват данни за репродуктивна токсичност. Инхибирането на простагландиновия синтез може да повлияе отрицателно върху бременността и/или развитието на ембриона/фетуса и/или постнаталното развитие. Въпреки че се очаква много ниска системна експозиция, Кеторолак Вижън не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Кеторолак Вижън не трябва да се използва по време на кърмене. Кеторолак трометамол се екскретира в човешкото мляко след системно приложение.

Фертилитет

Няма достатъчно информация за повлияване върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кеторолак Вижън може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да настъпи временно замъгляване на зрението след поставяне на капките. Пациентите не трябва да шофират или работят с машини, докато имат замъглено зрение.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции, съобщени при очната употреба на кеторолак, са транзиторни появи на парене и смъдене при накапване.



Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в клинични изпитвания с кеторолак трометамол са изброени по системо-органи класове (MedDRA) и са представени по честота. Съответната категория „честота“ за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); често срещани ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително локални алергични реакции.
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие.
Нарушения на очите	Много чести	Дразнене (включително усещане за парене); болка (включително смъдене).
	Чести	Повърхностен (точковиден) кератит, оток на очите и/или на клепачите, сърбеж, конюнктивална хиперемия, очна инфекция, възпаление, ирит, роговични преципитации, кръвоизлив в ретината, цистоиден едем на макулата, травма на очите, повишено вътреочно налягане, замъглено или намалено зрение.
	Нечести	Корнеална язва, корнеална инфилтрация, сухота в очите, епифора.
	С неизвестна честота	Увреждане на роговицата (напр. изтъняване), ерозия, увреждане на епитела и перфорация*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Бронхоспазъм или обостряне на астма**

*Получавани са случайни постмаркетингови съобщения за увреждане на роговицата, включително изтъняване, ерозия, увреждане на епитела и перфорация на роговицата. Те се проявяват главно при пациенти, използващи съпътстващи локални кортикостероиди и/или с предразполагаща съпътстваща заболяемост (вж. Точка 4.4).

**Има налични постмаркетингови съобщения за бронхоспазъм или обостряне на астма при пациенти, които имат или известна свръхчувствителност към аспирин/нестероидни противовъзпалителни средства, или анамнеза за астма в миналото, свързана с употребата на кеторолак.

Нито една от типичните нежелани реакции, съобщени при системните НСПВС (включително кеторолак трометамол), не са наблюдавани след приложение на дозите, използвани за локална очна терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Няма вероятност от предозиране при препоръчания начин на приложение. При случайно поглъщане се препоръчва прием на голямо количество течности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Офталмологични продукти. Противовъзпалителни средства, нестероидни противовъзпалителни средства.
АТС код: S01BC05

Кеторолак трометамол принадлежи към групата на нестероидните противовъзпалителни средства. Притежава аналгетична и противовъзпалителна активност. Инхибира ензима циклооксигеназа, който играе основна роля в процеса на биосинтеза на простагландини. Установено е, че кеторолак намалява нивата на простагландини във вътреочната течност след локално приложение. Кеторолак трометамол, приложен системно, не предизвиква мидриаза. Резултатите от клинични проучвания показват, че кеторолак няма значителен ефект върху вътреочното налягане.

5.2. Фармакокинетични свойства

А) Общи характеристики:

Абсорбция

Бионаличност във вътреочната течност при заек:

Средна концентрация на общата радиоактивност	0.856 µg-equiv./ml - 0.5 hr
T_{max}	1.607 µg-equiv./ml - 2 hr
C_{max}	3.38 hr
AUC (0-8 hr)	1.905 µg-equiv./ml
Total AUC	9.39 µg-equiv. hr/ml
Полуживот	13.53 µg-equiv. hr/ml
Абсолютна очна бионаличност	3.77 hr
	3.7 %

След локално приложение при заек, полуживотът на общата радиоактивност във вътреочната течност е по-дълъг, отколкото след интракамерно инжектиране. Това предполага, че локалното приложение може да доведе до ефект на "резервоар" в епитела на роговицата и продължителен поток на лекарството от резервоара във вътреочната течност.



Разпределение

След локално приложение при зайци, пиковите концентрации на радиоактивност са постигнати в рамките на 1 час в очните тъкани и са най-високи в роговицата (6.06 mcg-eq / ml). След 1 час по-голямата част от радиоактивността (0,9% от приложената доза) се възстановява от склерата (0,58%) и роговицата (0,24%) и по-малки количества се възстановяват от вътреочната течност (0,026%), ретина-хороида (0.018%), ирис-цилиарно тяло (0.007%) и леща (0.002%).

Плазмените стойности на AUC при зайци са били по-високи в роговицата (104 пъти), склерата (27 пъти), ирис-цилиарното тяло (5,8 пъти), ретина-хороида (5,6 пъти), вътреочната течност (3,3 пъти) и половината от стъкловидното тяло и лещата. След очно приложение, концентрациите на радиоактивност, свързана с лекарството, са по-високи в очните тъкани и по-ниски в плазмата в сравнение с тези след интравенозно приложение.

Системна абсорбция

След приложение на кеторолак в окоето на заек той се абсорбира бързо в системната циркулация (T_{max} , 15 min). Плазменият полуживот след очно приложение (6,6-6,9 часа) е по-дълъг от този след интравенозно приложение (1,1 часа), което предполага, че преминаването на лекарството от окоето във венната циркулация може да бъде скоростно лимитирано. При сравняване нивата на лекарството във вътреочната течност след интракамерно инжектиране спрямо плазмените нива след интравенозно приложение, кеторолак се изчиства по-бързо от плазмата (6 ml / min), отколкото от предната камера (11 ml / min).

При дългоопашата маймуна пикови плазмени нива на кеторолак се проявяват след 1,1 часа след офталмологично приложение. Плазменият полуживот на кеторолак е сходен след очно приложение (1,8 часа) и след интравенозно (1,6 часа).

По-голямата част от очно приложената доза се екскретира в урината (66% при заек и 75% при маймуна) и малко количество във фекалиите (11% при заек и 2% при маймуни). Степента на системна абсорбция след очно приложение е средно 73% при заек и 76% при дългоопашата маймуна.

Метаболизъм

След очно приложение при зайци, кеторолак представлява основният компонент (повече от 90%) на радиоактивността във вътреочната течност и плазмата, а полихидрокси метаболитът представлява 5% от радиоактивността в плазмата. Кеторолак е основният компонент (96%) от плазмената радиоактивност след локално приложение при маймуни.

След очно приложение при заек, 72%, 17% и 6% от общата радиоактивност в урината се състои от интактен кеторолак, *p*-хидрокси кеторолак и други полярни метаболити. След интравенозно приложение, относителните пропорции на общата радиоактивност в урината са средно 6% като интактен кеторолак, 68% като *p*-хидрокси кеторолак и 22% като полярни метаболити.

При маймуна интактният кеторолак и неговият полярен метаболит представляват съответно 32% и 65% от общата радиоактивност в урината след очно приложение и съответно 50% и 49% от радиоактивността в урината след интравенозно приложение. По този начин, метаболизмът на кеторолак е качествено сходен/подобен след очно и интравенозно приложение при маймуна и заек.

Б) Характеристики при пациенти:



Разтвори на кеторолак трометамин (0,1% или 0,5%) или вехикулум са накапвани в очите на пациентите приблизително 12 часа и 1 час преди операция. Концентрациите на кеторолак във вътреочната течност, взети по време на операцията, са в долната граница на откриване (40 ng / ml) при 1 пациент и под границата на количествено определяне при 7 пациента, на които е прилаган 0,1% кеторолак трометамин. Средното ниво във вътреочната течност на кеторолак при пациенти, лекувани с 0,5% кеторолак трометамин, е 95 ng / ml. Концентрациите на PGE2 във вътреочната течност са 80 pg / ml, 40 pg / ml и 28 pg / ml при пациенти, лекувани съответно с вехикулум, 0,1% кеторолак трометамин и 0,5% кеторолак трометамин.

В 21-дневно изпитване за поносимост след многократно дозиране (TID) при здрави доброволци само 1 от 13 пациенти има доловимо пре-дозово плазмено ниво (0,021 µg / ml). При друга група от 13 пациенти само 4 пациенти са показали много ниски плазмени нива на кеторолак (0,011 до 0,023 µg / ml) 15 минути след очно приложение.

Следователно по-високи нива на кеторолак във вътреочната течност и много ниски или недоловими плазмени нива след очно приложение предполагат, че използването на кеторолак трометамин по офталмологичен път при лечение на проблеми със зрението води до доста ниска системна абсорбция при пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, токсичност на репродукцията и развитието. Остри, подостри и хронични проучвания на кеторолак при експериментални животни установяват безопасността на лекарството. В допълнение, октоксинал 40 е оценяван отделно за очната си безопасност. Кеторолак е показал, че не е дразнещ, не показва локален анестетичен ефект, не оказва влияние върху излекуването на експериментални рани на роговицата при зайци, не подобрява разпространението на опитни очни инфекции на *Candida albicans*, *Herpes simplex* вирус тип едно, или *Pseudomonas aeruginosa* при зайци и не увеличава очното налягане при зайци с нормално зрение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Октоксинал 40
Натриев хлорид
Натриев хидроксид и/или Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 (две) години.



28 (двадесет и осем) дни след първо отваряне на бутилката.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25 °С.

Да се съхранява в картонената опаковка.

Бутилката да се съхранява плътно затворена.

След първо отваряне на бутилката: да се съхранява при температура под 25°С в оригиналната опаковка

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бяла бутилка от полиетилен ниска плътност (LDPE) с апликатор-капкомер, затворена с капачка на винт със защитен пръстен, тип "tamper-proof".

1 (една) бутилка от 3 ml, 5 ml или 10 ml заедно с листовка за пациента се опакова в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
Бул. "Априлско въстание", № 68, офис 201
7200 Разград
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2018

