

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține ketorolac trometamol 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml soluție conține clorură de benزالconiu 0,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, lipsită de particule vizibile.

pH-ul soluției: 7,0 - 8,0

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml este indicat pentru profilaxia și reducerea inflamației și simptomelor asociate după intervențiile chirurgicale oculare.

Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrareDoze*Adulți*

Se instilează o picătură în fiecare ochi afectat de trei ori pe zi, începând cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală și continuând timp de trei până la patru săptămâni.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml la copiii cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor pentru adulți.

Mod de administrare

Administrare oculară.

În cazul administrării concomitente cu un alt medicament cu administrare oftalmică, va fi păstrat între administrări un interval de minim 5 minute.

Pentru a nu contamina vârful picurător și soluția, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

După administrare, se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor și ocluzia nazolacrimonă. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ketorolac trometamol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Există potențialul de hipersensibilitate încrucișată la acidul acetilsalicilic și la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Ketorolac Trometamol Rompharm este contraindicat la persoanele care au prezentat anterior hipersensibilitate la aceste medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate cazuri în care medicamentele AINS de uz oftalmic pot cauza sângerări sporite la nivelul țesuturilor oculare (inclusiv hifema) în asociere cu o intervenție chirurgicală la nivel ocular. Se recomandă utilizarea cu prudență a Ketorolac trometamol Rompharm la pacienții cu tendințe de sângerare cunoscute sau care primesc alte medicamente care pot prelungi timpul de sângerare.

La fel ca în cazul altor medicamente antiinflamatoare, Ketorolac Trometamol Rompharm poate masca semnele obișnuite de infecție.

Există posibilitatea apariției sensibilității încrucișate între ketorolac trometamol și acidul acetilsalicilic sau alte medicamente AINS.

Au existat rapoarte post-marketing privind bronhospasmul sau exacerbarea astmului bronșic la pacienții care au o hipersensibilitate cunoscută la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene/ aspirină sau cu istoric medical de astm asociat cu utilizarea ketorolac trometamol, care poate să fie contributivă. Se recomandă o atenție deosebită utilizării Ketorolac Trometamol Rompharm la aceste persoane (vezi pct. 4.8).

Utilizarea medicamentelor AINS de uz topic poate conduce la apariția cheratitei. La unii pacienți susceptibili, utilizarea continuă de AINS de uz topic poate duce la deteriorarea epiteliului, subțierea corneei, eroziuni corneene, ulcerarea corneei sau perforarea corneei. Aceste efecte pot implica riscul de pierdere a vederii. Pacienții care prezintă semne de deteriorare a epiteliului cornean trebuie să întrerupă imediat utilizarea Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml și trebuie să fie ținuți sub observație atentă pentru a se putea urmări starea corneei.

Medicamentele AINS de uz topic pot întârzia sau prelungi vindecarea. Se cunoaște, de asemenea, că glucocorticoizii topici încetinesc sau întârzie vindecarea. Utilizarea concomitentă de AINS topice și glucocorticoizi topici poate crește posibilitatea apariției de probleme de vindecare. Administrarea concomitentă de Ketorolac Trometamol Rompharm și corticosteroizi topici trebuie să fie realizată cu prudență la pacienții susceptibili la deteriorarea epiteliului cornean.

Experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentelor AINS de uz topic sugerează că pacienții cu operații de ochi complicate, denervare corneană, defecte ale epiteliului cornean, diabet zaharat, afecțiuni ale suprafeței oculare (de exemplu, sindromul de ochi uscat), poliartrită reumatoidă sau operații de ochi repetate într-un interval de timp scurt pot prezenta un risc crescut de reacții adverse la nivelul corneei care pot duce la pierderea vederii. Medicamentele AINS de uz topic trebuie utilizate cu

prudență la acești pacienți. Utilizarea prelungită a medicamentelor AINS de uz topic poate crește riscul de apariție și severitatea reacțiilor adverse la nivelul corneei.

Experiența după punerea pe piață cu AINS de uz topic sugerează, de asemenea, că utilizarea la pacienți cu mai mult de 24 de ore înainte de intervenție chirurgicală sau mai mult de 14 zile după intervenția chirurgicală, poate crește riscul de apariție și severitatea evenimentelor adverse corneene.

Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml conține clorură de benzalconiu, care poate provoca iritații oculare și se știe că decolorează lentilele de contact moi. În plus, nu se recomandă purtarea lentilelor de contact în perioada postoperatorie. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu poarte lentile de contact în timpul tratamentului cu Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de aplicare și se așteaptă cel puțin 15 minute înainte de reaplicare lor.

S-au raportat cazuri în care clorura de benzalconiu, utilizată frecvent ca și conservant în produsele oftalmice, a cauzat apariția cheratopatiei punctiforme și/sau a cheratopatiei ulcerative toxice. Deoarece Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml conține clorură de benzalconiu, se impune monitorizarea atentă a pacientului în cazul administrării frecvente sau prelungite a medicamentului.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomelor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune.

Picăturile oftalmice cu ketorolac trometamol se administrează în siguranță împreună cu alte medicamente sistemice sau topice, precum antibiotice, sedative, beta-blocante, inhibitori de anhidrază carbonică, miotice, midriatice și cicloplegie.

Ketorolac trometamol poate întârzia sau prelungi vindecarea. Se cunoaște, de asemenea, că glucocorticoizii topici încetinesc sau întârzie vindecarea. Utilizarea concomitentă a Ketorolac Trometamol Rompharm 5 mg/ml cu AINS de uz topic și glucocorticoizi topici poate crește apariția unor posibile probleme de vindecare (vezi pct. 4.4).

În cazul în care diferite medicamente topice oculare sunt utilizate concomitent, cel puțin un interval de 5 minute este necesar între instilații.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea picăturilor oftalmice care conțin ketorolac trometamol la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală și/sau dezvoltarea postnatală. Deși se așteaptă o expunere sistemică foarte scăzută după utilizarea picăturilor de ochi conținând ketorolac, Ketorolac Trometamol Rompharm nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Ketorolac Trometamol Rompharm nu trebuie administrat în timpul alăptării. Ketorolac trometamol este excretat în laptele uman după administrarea sistemică.

Fertilitatea

Nu există date adecvate despre utilizarea ketorolac trometamol la om și fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Similar administrării altor medicamente pentru uz oftalmic, încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări de vedere pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă după

instilare apare încheșoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în urma utilizării ketorolac trometamol sunt înțepături tranzitorii și arsuri după instilare.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente:

Hipersensibilitate incluzând reacții alergice localizate

Tulburări ale sistemului nervos

Rare:

Dureri de cap

Tulburări oculare

Foarte frecvente:

Iritație oculară, senzație de arsură

Frecvente:

Keratită punctiformă superficială, durere oculară, senzație de înțepătură, hipersensibilitate, edeme la nivelul ochiului sau a pleoapei, prurit la nivelul ochiului, hiperemie conjunctivală/oculară, infecție oculară, inflamație oculară, irită, precipitate keratice, hemoragie retiniană, edemul macular cistoid, traumă oculară, presiune intraoculară crescută, vedere încheșoșată sau diminuată.

Rare:

Ulcer corneen (keratită ulceroasă), infiltrat cornean, ochi uscat, lăcrimare crescută

Cu frecvență necunoscută:

Deteriorarea corneană, de exemplu: subțierea, eroziunea, defectele și perforația epitelială.*

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută:

Bronhospasm sau exacerbarea astmului bronșic.**

*Reacțiile adverse identificate pe baza experienței ulterioare punerii pe piață a picăturilor oftalmice cu ketorolac trometamol, care nu au fost raportate în studiile clinice, includ subțierea corneei, abraziune corneană, defecte/afecțiuni ale epiteliului cornean și perforație corneană. Categoria de frecvență în care se produc aceste reacții adverse nu este cunoscută și nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile. Acestea au apărut cu precădere la pacienții care au utilizat concomitent picături oftalmice cu ketorolac trometamol și corticosteroizi topici și/sau aveau predispoziție de comorbiditate. Vezi pct. 4.4. *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.*

**Au existat rapoarte post-marketing privind bronhospasmul sau exacerbarea astmului la pacienții care au o hipersensibilitate cunoscută la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, aspirină sau un istoric medical de astm bronșic asociat cu utilizarea ketorolac trometamol poate fi contributiv.

Nici una dintre reacțiile adverse tipice ale ketorolacului trometamol, raportate la utilizarea sistemică a acestuia ca agent antiinflamator nesteroidian, nu au fost observate la administrarea topică oftalmică în dozele uzuale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul la administrarea pe cale oftalmică. Este puțin probabil ca aplicarea a mai mult de o picătură în fiecare ochi să conducă la reacții adverse nedorite. Nu există practic nici un risc de reacții adverse în urma ingerării accidentale pe cale orală.

Dacă totuși s-a ingerat accidental, se recomandă ingestia de lichide pentru a se dilua.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Organe senzitive. Produse oftalmologice. Antiinflamatoare nesteroidiene. Cod ATC: S01BC05.

Ketorolacul trometamol este un agent antiinflamator nesteroidian cu activitate analgezică și antiinflamatoare. Ketorolacul trometamol este un inhibitor al ciclooxigenazei, enzimă esențială pentru sinteza prostaglandinelor. Picăturile oftalmice cu ketorolac au demonstrat reducerea nivelelor de prostaglandine în umoarea apoasă după administrarea topică.

Ketorolacul trometamol administrat sistemic nu produce constricție pupilară. Rezultatele studiilor clinice efectuate au indicat că picăturile oftalmice cu ketorolac nu au efect semnificativ asupra presiunii intraoculare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea în umoarea apoasă la iepuri	
Concentrația medie a radioactivității totale	0,856 µg-echiv./ml la 0,5 ore 1,607 µg-echiv./ml la 2 ore
T _{max}	3,38 ore
C _{max}	1,905 µg-echiv./ml
ASC	9,39 µg-echiv. ora/ml
ASC totală	13,53 µg-echiv. ora/ml
Timpul de înjumătățire	3,77 ore
Biodisponibilitatea oculară absolută	3,7%

După administrarea dozelor topice la iepure, timpul de înjumătățire a radioactivității totale în umoarea apoasă a fost mai mare decât în cazul injectării intracamerale. Aceasta sugerează că administrarea topică poate duce la un efect de „rezervă” în epiteliul cornean și la un flux continuu al medicamentului din această „rezervă” în umoarea apoasă.

Distribuție

După administrarea oftalmică la iepuri, concentrațiile maxime ale radioactivității au fost atinse în decurs de o oră în țesuturile oculare și cele mai mari au fost în corneea (6,06 µg-echiv./ml). După o oră majoritatea radioactivității (0,9%) a fost regăsită în sclerotică (0,58%) și corneea (0,24%), și în cantități

mai mici în umoarea apoasă (0,026%), umoarea vitroasă (0,023%), coroidă (0,018%), corpul ciliar (0,007%) și cristalin (0,002%).

Comparativ cu valorile ASC plasmatic, ASC la iepuri au fost mai mari în corneea (de 104 ori), sclerotică (de 27 ori), corpul ciliar (de 5,8 ori), coroidă (5,6 ori), umoare apoasă (de 3,3 ori) și de aproximativ la jumătate în umoarea vitroasă și cristalin. După administrarea oftalmică, concentrațiile radioactivității asociate cu medicamentul, au fost mai mari în țesuturile oculare și mai mici în plasmă, comparativ cu cele obținute la administrarea i.v.

Absorbția sistemică

După administrarea oftalmică la iepuri, ketorolacul s-a absorbit rapid în circulația sistemică (T_{max} , 15 min). Timpii de înjumătățire plasmatici după administrarea oftalmică (6,6-6,9 ore) au fost mai mari decât cei obținuți în urma administrării i.v. (1,1 ore). Comparând nivelele de ketorolac din umoarea apoasă după injectarea intracamerală cu nivelele plasmatic după administrarea i.v., s-a constatat că acesta se elimină mult mai rapid din plasmă (6 ml/min), decât din camera anterioară a ochiului (11 μ l/min).

La maimuțele cynomolgus, nivelele plasmatic maxime ale ketorolacului apar la 1,1 ore după administrarea oftalmică. Timpul de înjumătățire plasmatic a ketorolacului a fost similar după administrarea oftalmică (1,8 ore) cu cel după administrarea i.v. (1,6 ore).

Cea mai mare parte din dozele administrate oftalmic au fost excretate în urină (66% la iepuri și 75% la maimuțe) și doar o mică parte s-au eliminat prin fecale (11% la iepuri și 2% la maimuțe).

Gradul de absorbție sistemică după administrarea oftalmică este în medie de 73% la iepure și de 76% la maimuța cynomolgus.

Metabolizare

După administrarea oftalmică la iepuri, ketorolacul a reprezentat componenta majoră (mai mult de 90%) a radioactivității în umoarea apoasă și plasmă, și p-hidroxi metabolitul a reprezentat 5% din radioactivitatea în plasmă. Ketorolacul a fost, de asemenea, componenta majoră (96%) din radioactivitatea plasmatică după administrare oftalmică la maimuțe.

După administrarea oftalmică la iepure, 72%, 17% și 6% din radioactivitatea totală în urină a fost compusă din ketorolac, p-hidroxi ketorolac și respectiv alți metaboliți polari. După administrarea i.v., proporțiile relative ale radioactivității totale în urină au fost în medie de 6% ketorolac, 68% p-hidroxi ketorolac și 22% sub formă de metaboliți polari.

La maimuțe, ketorolacul și metabolitului său polar a reprezentat 32% și respectiv, 65% din radioactivitatea totală în urină, după administrarea oftalmică, și 50% și respectiv, 49% din radioactivitatea în urină, după administrarea i.v. Astfel, metabolismul ketorolacului a fost calitativ similar după administrarea oftalmică și cea i.v. la maimuță și iepure.

Caracteristici la pacienți

Soluții cu ketorolac trometamol (0,1% sau 0,5%) sau vehicul, s-au instilat în ochii pacienților cu aproximativ 12 ore și 1 oră înainte de intervenția chirurgicală. Concentrațiile de ketorolac în umoarea apoasă, prelevate în timpul intervenției chirurgicale au fost la limita inferioară de detecție (40 ng/ml) la 1 pacient și sub limita de cuantificare la 7 pacienți tratați cu ketorolac trometamol 0,1%.

Concentrația medie în umoarea apoasă a ketorolacului la pacienții tratați cu ketorolac trometamol 0,5% a fost de 95 ng/ml. Concentrațiile de PGE₂, în umoarea apoasă au fost de 80 pg/ml, 40 pg/ml și 28 pg/ml, la pacienții tratați cu vehicul, ketorolac trometamol 0,1% și respectiv, ketorolac trometamol 0,5%.

Într-un studiu de toleranță pe subiecți sănătoși timp de 21 de zile cu administrare de doze multiple, doar 1 din 13 subiecți a prezentat o concentrație plasmatică detectabilă pre-doză (0,021 μ g/ml). Într-un alt grup de 13 subiecți, numai 4 subiecții au avut concentrații plasmatic foarte scăzute de ketorolac (0,011 - 0,023 μ g/ml) după 15 minute de la administrarea oftalmică.

Astfel, concentrațiile mai mari de ketorolac în umoarea apoasă și concentrațiile plasmatic foarte scăzute sau nedetectabile după administrarea oftalmică, sugerează că utilizarea de ketorolac trometamol pe cale oftalmică în tratamentul tulburărilor oculare, determină o absorbție sistemică redusă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Soluția oftalmică cu ketorolac trometamol s-a dovedit a nu fi iritantă pentru ochi, nu a demonstrat efect anestezic local. De asemenea nu a sporit răspândirea infecțiilor oculare experimentale cu *Candida albicans*, virusul *Herpes simplex* de tip 1 sau *Pseudomonas aeruginosa* la iepuri și nu a crescut presiunea oculară la iepurii cu ochi sănătoși.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Octoxinol 40 sub formă de soluție 70%

Edetat disodic

Clorură de sodiu

Clorură de benzalconiu

Acid clorhidric 1M/ Hidroxid de sodiu 1M pentru ajustarea pH-ului

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 2 ani.

După prima deschidere a flaconului: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Medicamentul ambalat pentru comercializare:

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

După prima deschidere a flaconului:

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEJD prevăzut cu picurător din PEJD și închis cu capac din PEÎD, care conține 5 ml picături oftalmice, soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15668/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.