Aculare

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ACULARE 0,5% oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ketorolac trometamol 0,5%.

Hulpstof(fen) met bekend effect: benzalkoniumchloride 0,01%.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ACULARE is aangewezen bij volwassenen bij:

Postoperatieve inflammatie:
De oogoplossing met ketorolac trometamol is aangewezen voor de preventie en de behandeling van de ontsteking veroorzaakt door de chirurgische behandeling van cataract met of zonder implantatie van een lens in het oog.

Allergische conjunctivitis:
Symptomatische behandeling van allergische conjunctivitis bij hooikoortspatiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Postoperatieve inflammatie:
De aanbevolen dosis ACULARE bedraagt 1 à 2 druppels (0,25 à 0,50 mg ketorolac trometamol) alle 6 à 8 uren, te beginnen 24 uren voor de operatieve ingreep en verder te gebruiken gedurende 3 à 4 weken erna.
Daar het anti-inflammatoir effect gedurende 8 uur aanhoudt, wordt het product elke 6 à 8 uur toegediend.

Bij de pre-operatieve behandeling is het belangrijk dat het cycloxygenase geïnhibeerd wordt voor de operatie.
Een preventieve behandeling van meer dan 24 uur voor de operatie verhoogt de werkzaamheid niet.

Allergische conjunctivitis:
1 druppel 4-maal per dag.

Pediatrische patiënten
Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van ACULARE bij pediatrische patiënten.

Oudere patiënten
In het algemeen werden er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere patiënten.

Wijze van toediening

Oculair gebruik

De oplossing in het oog laten druppelen.

Als ACULARE samen gebruikt wordt met andere topische geneesmiddelen voor de ogen, dient een wachttijd van minstens 5 minuten in acht worden genomen tussen de toediening van de twee geneesmiddelen (zie sectie 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De mogelijkheid van kruisovergevoeligheid voor acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) bestaat. Daarom mag ACULARE niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor dergelijke geneesmiddelen.

Het dragen van zachte contactlenzen (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ACULARE moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bekende bloedingsneigingen of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de bloedingstijd verlengen.

ACULARE kan net zoals andere ontstekingsremmers de gebruikelijke verschijnselen van infectie maskeren. Alle niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) kunnen de wondgenezing vertragen of belemmeren. Gelijktijdig gebruik van NSAID's en topische steroïden kan de kans op genezingsproblemen vergroten.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ACULARE en lokale corticosteroïden bij patiënten die gevoelig zijn voor afbraak van het cornea-epitheel.

Gebruik van lokale NSAID's kan leiden tot keratitis. Bij sommige patiënten kan aanhoudend gebruik van lokale NSAID's leiden tot epitheelafbraak, verdunning, erosie, ulceratie of perforatie van de cornea. Deze voorvallen kunnen het gezichtsvermogen aantasten. Patiënten met tekenen van afbraak van het cornea-epitheel moeten onmiddellijk stoppen met het gebruik van topische NSAID's en moeten nauwlettend worden gevolgd in verband met de gezondheid van de cornea.

Lokale NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gecompliceerde oogoperaties, corneale denervatie, defecten van het cornea-epitheel, diabetes mellitus, ziekten van het oogoppervlak (bv. droge-ogensyndroom), reumatoïde artritis of herhaalde operaties binnen een korte periode, aangezien zij een verhoogd risico van corneale bijwerkingen kunnen hebben die gezichtsbedreigend kunnen worden.

Post-marketing ervaringen met lokale NSAID's geven ook aan dat het gebruik meer dan 24 uur voorafgaand aan een operatie of het gebruik langer dan 14 dagen na de operatie het risico voor de patiënt van het ontstaan van corneale bijwerkingen en de ernst ervan kan verhogen.

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is.
In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.
Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen.
Contact met zachte contactlenzen moet vermeden worden.

Er zijn post-marketing meldingen van bronchospasme of exacerbatie van astma bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor aspirine/niet-steroïdale ontstekingsremmers of een medische voorgeschiedenis van astma die in verband werd gebracht met ACULARE. Deze kenmerken kunnen bijdragen tot deze voorvallen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ACULARE bij deze patiënten (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om te voorkomen dat de tip van de druppelteller contact maakt met het oog of de omliggende structuren zodat een letsel en verontreiniging van de oogdruppels voorkomen wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

ACULARE werd al zonder problemen toegediend in combinatie met systemische en oftalmologische geneesmiddelen zoals antibiotica, sedativa, bètablokkers, koolzuuranhydraseremmers, miotica, mydriatica, cycloplegica en lokale anesthetica.

ACULARE kan de heling vertragen of uitstellen. Ook topische corticosteroïden vertragen of stellen de heling uit. Concomitant gebruik van topische NSAID's en topische corticosteroïden kan de kans op problemen bij de heling verhogen (zie rubriek 4.4).

Als ACULARE samen met andere topische geneesmiddelen voor de ogen wordt gebruikt, moet er minstens 5 minuten worden gewacht tussen de twee geneesmiddelen (zie sectie 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ketorolac trometamol bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). ACULARE wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

ACULARE mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Ketorolac trometamol wordt na systemische toediening in de moedermelk uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate gegevens over de effecten van het gebruik van ketorolac trometamol op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het zicht kan wazig worden na indruppelen van ACULARE; bestuur geen voertuig en bedien geen gevaarlijke machines zolang het zicht niet klaar is.

4.8 Bijwerkingen

De frequenste bijwerkingen die worden gerapporteerd bij gebruik van ACULARE, zijn een voorbijgaand stekend en brandend gevoel bij instillatie.

De bijwerkingen die verband houden met ACULARE, sinds het product op de markt is, worden vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse volgens onderstaande conventie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen in de klinische studies wordt hieronder weergegeven en wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid met inbegrip van plaatselijke allergische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oogirritatie (waaronder branderig gevoel) Oogpijn (waaronder stekend gevoel)
	Vaak	Oppervlakkige keratitis (punctata) Oog- en/of ooglidoedeem Oculaire pruritus Conjunctivale hyperemie Ooginfectie Oogontsteking Iritis Keratische precipitaten Retinale bloeding Cystoïd macula-oedeem Trauma van het oog Verhoogde intra-oculaire druk Wazig of verminderd zicht
	Soms	Cornea ulcus Corneale infiltraten Droge ogen Epifora
	Niet bekend	Beschadiging van de cornea met inbegrip van dun worden van de cornea, erosie van de cornea, epitheelvernietiging, corneaperforatie* Ulceratieve keratitis Zwelling van het oog Oculaire hyperemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Bronchospasme of exacerbatie van astma**

* Er zijn occasionele postmarketingrapporten geweest van beschadiging van de cornea met inbegrip van dun worden van de cornea, erosie van de cornea, destructie van epitheel en corneaperforatie. Die zijn vooral opgetreden bij patiënten die tegelijkertijd topische corticosteroïden gebruikten en/of met een predisponerende comorbiditeit (zie rubriek 4.4).

** Er zijn postmarketingrapporten geweest van bronchospasme of exacerbatie van astma bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor aspirine/niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen of een voorgeschiedenis van astma bij gebruik van ACULARE, dat contributief zou kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Geen van de typische bijwerkingen gemeld bij systemische niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (waaronder ketorolac trometamol) zijn waargenomen bij de doseringen gebruikt bij topische oogheelkundige therapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.
Het oog grondig spoelen zal het product verdunnen en kan de lokale eliminatie bevorderen.
In geval van ingestie zal het drinken van veel vloeistof de oogdruppels verdunnen en de plaatselijke irritatie verminderen.
Systemische toxiciteit is onwaarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : groep van de niet-steroïdale ontstekingswerende geneesmiddelen.
ATC code : S01B C05

ACULARE (ketorolac trometamol) bevat een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische en anti-inflammatoire werking. Men veronderstelt dat het cyclo-oxygenase enzyme, essentieel voor de biosynthese van prostaglandines, inhibeert. Men heeft aangetoond dat ACULARE de prostaglandine-concentratie in het voorkamervocht na topisch oftalmologische toediening verlaagt.

De systemische toediening van ketorolac trometamol veroorzaakt geen pupilconstrictie.
De resultaten van klinische studies wijzen uit dat ACULARE geen significant effect heeft op de intra-oculaire druk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene kenmerken
Absorptie

Biologische beschikbaarheid in voorkamervocht bij konijnen:

Gemiddelde concentratie totale radioactiviteit	0,856 µg-equiv./ml©	0,5 u
	1,607 µg-equiv./ml©	2 u
T_{max}	3,38 u	
C_{max}	1,905 µg-equiv./ml	
AUC (0 - 8 u)	9,39 µg-equiv. u/ml	
Totale AUC	13,53 µg-equiv. u/ml	
Halfwaardetijd	3,77 u	
Absolute oculaire biologische beschikbaarheid	3,7 %	

Na topisch oculaire toediening bij het konijn stelde men een langere halfwaardetijd voor de totale radioactiviteit in het voorkamervocht vast dan na intracamerale toediening. Hieruit kan men afleiden dat topische toediening zou kunnen leiden tot een “reservoir effect”in het epithelium van de cornea en een continue flux van het geneesmiddel van het reservoir naar het voorkamervocht.

Distributie

Na topisch oculaire toediening bij konijnen werden de maximale concentraties aan radioactiviteit in het oogweefsel bereikt binnen het uur, de hoogste concentratie werd bereikt in de cornea (6,06 mcg - eq/ml). Na 1 uur werd het grootste deel van de radioactiviteit (0,9% van de toegediende dosis) teruggevonden in de sclera (0,58%) en de cornea (0,24%), en kleinere hoeveelheden werden teruggevonden in het voorkamervocht (0,026%), glasvocht (0,023%), retina-chorioïdea (0,018%); iris-corpus ciliare (0,007%) en de lens (0,002%).
Vergeleken met de plasma AUC-waarden, waren deze bij de konijnen hoger in de cornea (104 maal), sclera (27 maal), iris-corpus ciliare (5,8 maal), retina chorioïdea (5,6 maal), voorkamervocht (3,3 maal) en ongeveer 0,5 maal in het glasvocht en de lens.
Na oculaire toediening waren de concentraties van de drug-gerelateerde radioactiviteit hoger in het oculaire weefsel en lager in het plasma vergeleken met deze na I.V. toediening.

Systemische absorptie

Na topisch oculaire toediening bij konijnen werd ketorolac snel geabsorbeerd in de systemische circulatie (T_{max}, 15 min). De plasma halfwaardetijden na oculaire toediening (6,6 - 6,9 uur) waren hoger dan na I.V. toediening, hetgeen erop wijst dat de opname van dit geneesmiddel vanuit het oog in de veneuze circulatie (1,1 uur) snelheidsbepalend is.
Bij vergelijking van concentraties van het geneesmiddel in het voorkamervocht na intra-camerale injectie versus plasmaspiegels na I.V. toediening bleek dat de klaring van ketorolac uit het plasma (6 ml/min) groter was dan uit de voorste oogkamer (11 mcl/min).

Bij de cynomolgus-aap werden de hoogste plasmaspiegels voor ketorolac 1,1 uur na de **oculaire** toediening bereikt. De plasma-halfwaardetijd na oculaire (1,8 uur) en I.V. (1,6 uur) toediening van ketorolac was nagenoeg gelijk.
Het grootste gedeelte van de oculair toegediende dosis werd uitgescheiden in de urine (66% bij het konijn en 75% bij de aap), een geringe hoeveelheid in de faeces (11% bij het konijn en 2% bij de aap). De hoeveelheid systemisch geresorbeerd na oculaire toediening bedroeg gemiddeld 73% bij het konijn en 76% bij de cynomolgus-aap.

Metabolisme

Na oculaire toediening bij het konijn bleek dat meer dan 90% van de radioactiviteit gemeten in het voorkamervocht en in het plasma afkomstig was van ketorolac, 5% van de radioactiviteit in het plasma was afkomstig van de p-hydroxy metaboliet. Ook na oculaire toediening bij de aap was 96% van de radioactiviteit gemeten in het plasma afkomstig van ketorolac.

Na topisch oculaire toediening bij het konijn was 72%, 17% en 6% van de totale radioactiviteit gemeten in de urine afkomstig van respectievelijk intact ketorolac, p-hydroxy ketorolac en andere polaire metabolieten. Na I.V. toediening waren de gemiddelde percentages gemeten in de urine als volgt: 6% intact ketorolac, 68% p-hydroxy ketorolac en 22% polaire metabolieten.

Bij de aap vertegenwoordigde intact ketorolac 32% en zijn polaire metaboliet 65% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de urine na oculaire toediening en 50% respectievelijk 49% na I.V. toediening. Het metabolisme van ketorolac is kwalitatief gelijk bij oculaire en I.V. toediening bij konijn en aap.

b) Specifieke eigenschappen

Een ketorolac trometamol oplossing (0,1% of 0,5%) of vehiculum werd oculair toegediend aan patiënten ongeveer 12 uren en 1 uur voor de chirurgische ingreep. De gemeten concentratie aan ketorolac in het voorkamervocht op het tijdstip van de ingreep na toediening van de 0,1%-oplossing was in de buurt van de lagere detectielimiet (40 ng/ml) bij één patiënt en was beneden de kwantificatielimiet bij 7 patiënten.
De gemiddelde concentratie in het voorkamervocht bij patiënten die een 0,5%-oplossing toegediend kregen bedroeg 95 ng/ml. De concentraties aan PGE_2 in het voorkamervocht bedroegen 80 pg/ml, 40 pg/ml en 28 pg/ml bij patiënten die respectievelijk de 0,1% oplossing en de 0,5% oplossing toegediend kregen.

Uit de 21-dagen multipele dosis (TID) tolerantiestudie bij gezonde vrijwilligers bleek dat slechts 1 op 13 een detecteerbare plasmaspiegel (0,021 µg/ml) vertoonde. In een andere groep van 13 vrijwilligers hadden slechts 4 personen zeer lage plasmaspiegels (0,011 tot 0,023 µg/ml) 15 minuten na het indruppelen van het oog.

Men kan hieruit besluiten dat gezien de hogere concentraties van ketorolac in het voorkamervocht en de zeer lage tot zelfs niet-detecteerbare concentraties in het plasma na oculaire toediening, deze toedieningsweg resulteert in een lage systemische absorptie bij de patiënt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute, subacute en chronische studies met ACULARE bij proefdieren bewijzen de veiligheid van dit geneesmiddel. Tevens werd octoxynol 40 afzonderlijk geëvalueerd op veiligheid bij toepassing in het oog. ACULARE werd niet-irriterend bevonden, het vertoonde geen lokaal anaesthetisch effect, het beïnvloedde de heling van experimentele cornea-wonden bij konijnen niet, het bevorderde de verspreiding van experimentele oog-infecties van Candida albicans, Herpes simplex virus type een, of Pseudomonas aerugi-nosa bij konijnen niet en het verhoogde de intra-oculaire druk in normale konijnenogen niet.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumchloride
Dinatriumedetaat
Octoxinol 40
Natriumhydroxide/zoutzuur
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor opening van het flesje: 2 jaar.

Na opening van het flesje mag ACULARE niet langer dan 4 weken worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15-25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Druppeltellerflesje van 10 ml van weinig dicht polyethyleen (met LDPE druppeltellerdop) dat een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing bevat.
De gestandaardiseerde druppelteller levert ongeveer 30 druppels ACULARE per ml. Elk flesje heeft een hoge impact polystyreen (HIPS) schroefdop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie S.A.
Av. Einstein 14
1300 Wavre
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE153273

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 1990
Datum van verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024

Goedkeuring: 03/2025
SPC NL-Aculare-06 1/8