

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACUVAİL %0.45 göz damlası, çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketorolak trometamin %0,45

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril göz damlası.

Berrak, renksiz ya da açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Katarakt cerrahisini takiben, gözde ağrı ve inflamasyon tedavisi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ACUVAİL dozu, katarakt cerrahisinden bir gün önce başlanmak suretiyle, operasyon günü ve operasyon sonrası ilk iki hafta boyunca opere edilen göze (gözlere) günde 2 kez 1 damladır.

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır.

Her bir flakon tek kullanım içindir. Kullanımdan sonra arta kalan çözelti hemen atılmalıdır.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en az 5 dakika arayla uygulanmalıdır.

ACUVAİL, gözde kontakt lens varken kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak böbrek/karaciğer yetmezliğine ait bir bildirim bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

ACUVAİL'in pediyatrik yaş grubunda etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar ve diğer yetişkin hastalar arasında güvenlilik ya da etkililikle ilgili klinik farklar gözlemlenmemiştir. Yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ACUVAİL, etkin madde ketorolak trometamin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) iyileşmeyi yavaşlatabilir ya da geciktirebilir. Topikal kortikosteroidlerin iyileşmeyi geciktirdikleri ya da yavaşlattıkları bilinmektedir. Topikal NSAİİ ve topikal steroidlerin birlikte kullanımı, iyileşmeyle ilgili sorunların potansiyelini artırabilir.

Asetilsalisilik asit, fenilasetik asit türevleri ve diğer NSAİİ'lerde çapraz duyarlılık potansiyeli mevcuttur. Aspirine/NSAİİ'lere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan veya medikal geçmişinde astım hikayesi olan hastalarda, ketorolak trometamin oftalmik çözeltisi kullanımıyla ilişkili olarak bronkospazm veya astımın alevlenmesi raporlanmıştır. Bu nedenle daha önceden bu ilaçlara karşı duyarlılık gösteren hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Bazı NSAİİ'lerin trombosit agregasyonu ile etkileşmelerine bağlı olarak kanama zamanının uzaması potansiyeli vardır. Oküler olarak uygulanan NSAİİ'lerin, oküler cerrahi ile ilgili olarak oküler dokularda kanama artışına (hifemalar dahil olmak üzere) neden olabildikleri raporlanmıştır.

ACUVAİL'in, bilinen kanama eğilimi olan veya kanama zamanını uzatan başka ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Topikal NSAİİ kullanımı, keratitle sonuçlanabilir. Bazı duyarlı hastalarda, sürekli topikal NSAİİ kullanımı epitel hasar, kornea incilmesi, kornea erozyonu, korneada ülser ve korneada perforasyonla sonuçlanabilir. Bu olaylar, görmeyi tehdit edebilir. Kornea epitel hasarı kanıtlanmış olan hastalarda topikal NSAİİ kullanımı derhal kesilmelidir ve kornea sağlığı açısından yakından izlenmelidir.

Topikal NSAİİ'lerle ilgili pazarlama sonrası deneyimlere göre, komplikasyonlu oküler cerrahisi, kornea denervasyonu, kornea epitel hasarı, diabetes mellitus, oküler yüzey hastalığı (örn: kuru göz sendromu), romatoid artriti olan veya kısa bir süre içerisinde oküler cerrahi tekrarı olan hastalarda görmeyi tehdit edebilen korneal advers olay riski artabilir. Bu hastalarda topikal NSAİİ dikkatli kullanılmalıdır.

Topikal NSAİİ'ler ile ilgili pazarlama sonrası deneyimlere göre, cerrahiden önce 1 günden fazla bir süreyle veya cerrahi sonrasında 14 günden fazla süreyle kullanım, korneal advers olayların ortaya çıkma riskini ve şiddetini artırabilir.

ACUVAİL, gözde kontakt lens varken kullanılmamalıdır.

Hastalar, tek kullanımlık flakondaki çözeltinin flakonun açılmasından hemen sonra kullanılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Kalan çözelti atılmalıdır.

Bilateral oküler cerrahi sonrası iki göz için aynı flakonun kullanılması tavsiye edilmemektedir. Böyle durumlarda hastalar, flakonun açıldıktan hemen sonra ve her göze ayrı bir flakon kullanılması ve ayrıca kullandıktan sonra kalan ilacın atılması konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar, flakon ucunun gözün veya çevresine temas etmemesi konusunda uyarılmalıdır, çünkü bu flakon ucunun oküler enfeksiyon veya gözde hasara sebep olan bakteri ile kontamine olmasına sebep olabilir. Kontamine çözeltinin kullanılması, gözde ciddi hasara ve buna bağlı olarak görme kaybına sebep olabilir.

Hastalar, ACUVAİL kullanımı sırasında oküler durum gelişirse (örn: travma ya da enfeksiyon) ya da ameliyat olmaları gerekirse, ACUVAİL'e devam etmeleri konusunda doktorlarına danışmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ACUVAİL'in, bilinen kanama eğilimi olan veya kanama zamanını uzatan başka ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Topikal NSAİİ'lerin ve topikal steroidlerin birlikte kullanılması, iyileşmede yavaşlama veya gecikme potansiyelini artırabilir.

ACUVAİL, alfa agonistler, antibiyotikler, beta blokörler, karbonik anhidraz inhibitörleri, sikloplejiler ve midriyatikler gibi diğer oftalmik ilaçlarla birlikte uygulanabilir. Diğer topikal göz damlları ile birlikte uygulanacaksa iki ilaç arasında en az 5 dakikalık ara bulunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ketorolak trometamin, erkek ve dişi ratlara sırasıyla 9 mg/kg/gün ve 16 mg/kg/gün'e varan dozlarda oral olarak uygulandığında doğurganlıklarına zarar vermemiştir. Bu dozlar, tipik insan topikal oftalmik günlük dozlarından sırasıyla 1500 ve 2700 kat daha yüksektir.

Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Ketorolak trometaminin organogenez safhasında, sırasıyla 3,6 mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün olarak uygulanan oral dozlarının tavşanlarda ve ratlarda teratojenik etkisi bulunmadığı görülmüştür. Bu dozlar, etkilenmiş bir göze mg/kg bazında uygulanan ve günlük 0,35 mg (4,5 mg/ml x 0,04 ml/damla, günde 2 kez) olan tipik insan topikal oftalmik dozundan yaklaşık olarak sırasıyla 600 ve 1700 kat daha yüksektir.

Ayrıca gebeliğin 17. gününden sonra, 1,5 mg/kg/gün'e (günlük tipik insan topikal oftalmik dozunun yaklaşık 300 katı) varan oral dozlarda ratlara uygulanan ketorolak trometamin, distosiye ve artan yavru ölümlerine sebep olmuştur.

ACUVAİL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

ACUVAİL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Prostaglandin inhibitörü ilaçların ratların fetal kardiyovasküler sistemi üzerindeki bilinen etkileri (duktus arteriosusun kapanması) nedeniyle ACUVAİL'in gebeliğin geç dönemlerinde kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sistemik uygulamanın ardından ketorolak trometamol insan sütüne geçmektedir.

ACUVAİL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite ile ilgili klinik veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, ACUVAİL kullanımı sırasında bulanık görüş ve bunun araç ve makine kullanımını etkileyebileceği konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık dereceleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz içi basıncında artış, konjunktival hiperemi ve/veya hemoraji, korneal ödem, oküler ağrı, gözde sulanma ve bulanık görme

Bu istenmeyen etkilerin bazıları, katarakt cerrahisinin sonucu olabilir.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ketorolak trometamin oftalmik çözeltinin pazarlama sonrası kullanılması sırasında tespit edilmiştir. Boyutu bilinmeyen bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına göre bildirildiklerinden, sıklıkları bilinmemektedir.

Ciddiyetleri, bildirilme sıklıkları, topikal ketorolak trometamin oftalmik çözeltisi uygulaması ile olası nedensel ilişkileri veya bu faktörlerin kombinasyonu gibi nedenlerle dahil edilmiş olan bu advers etkilere; bronkospazm, astımın şiddetlenmesi, korneal erezyon, korneal perforasyon, korneal incelme ve korneal erime, epitelyal yıkım, (bkz. 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri), süperfisyal keratit ve ülseratif keratit dahildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oftalmik yoldan kullanımına bağlı bir doz aşımı bildirilmemiştir. Uygulama yöntemi nedeniyle doz aşımı olasılığı düşüktür.

Yanlışlıkla yutulduğunda seyreltmek için sıvı içilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmik ilaçlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
ATC kodu: S01BC05

Etki mekanizması:

Ketorolak trometamin, sistemik olarak uygulandığında, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir NSAİİ'dir. Etki mekanizmasının prostaglandin biyosentezini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

ACUVAİL, oftalmik kullanım için olan NSAİİ'lerden pirol-pirol grubunun bir üyesidir. ACUVAİL, pH'sı yaklaşık 6,8 olan, steril, koruyucu içermeyen, izotonik, aköz bir %0,45'lik çözelti olarak sunulmaktadır. ACUVAİL çözeltisi, R-(+) ve S-(-)- ketorolak trometaminin rasemik bir karışımını içermektedir. Ketorolak trometamin üç farklı kristal formunda bulunabilir. Tüm formlar suda eşit derecede çözünürler. Ketorolak trometaminin pKa'sı 3,5'dir. Bu beyaz ila kirli beyaz renkteki kristalimsi madde uzun süre ışığa maruz kaldığında rengini kaybetmektedir. ACUVAİL çözeltisinin ozmolalitesi yaklaşık 285 mOsm/kg'dir.

Etki Mekanizması

Ketorolak trometamin sistemik olarak uygulandığında analjezik, anti-inflamatuvar ve anti-piretik etki gösteren bir NSAİİ'dir. Bu etkisi, prostaglandin biyosentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. ACUVAİL aköz hümörde prostaglandin düzeylerini düşürür.

Emilim:

Katarakt cerrahisinden 12 saat ve 1 saat önce göze uygulanan 2 damla %0,5 ketorolak trometamin oftalmik çözeltisi, test edilen 9 gözden 8'inde humör aközde 95 ng/ml ortalama konsantrasyona (40-170 ng/ml'lik aralıkta) ulaşmıştır.

26 sağlıklı gönüllüde günde üç defa 1 göze 1 damla %0,5 ketorolak trometamin oftalmik çözeltisi damlatılmış, diğer göze ise günde üç defa 1 damla taşıyıcı damlatılmıştır. 26

gönüllünün 5'inde, topikal oküler tedavinin 10. gününde plazmalarında tespit edilebilir konsantrasyonda (11-23 ng/ml) ketorolak mevcuttu. Günlük 3 kere %0,5 ketorolak trometamin oftalmik çözeltisi uygulamasını takiben konsantrasyon aralığı, günde 4 kere 10 mg oral ketorolak uygulamasının kararlı durum ortalama minimum plazma konsantrasyonunun %4-8'sidir (290 ± 70 ng/ml).

İlacın göze uygulanmasından sonra penetrasyonu hızlıdır. Uygulanan çözelti konsantrasyonu ile korneaya penetre olan ilaç miktarı, kabaca lineerdir.

Dağılım:

^{14}C -işaretli ketorolak trometamin oftalmik çözeltinin (preservan içeren), ana miktarları kornea ve sklerada kalacak şekilde göz dokularında geniş ölçüde dağıldığı bulunmuştur. Maksimum doku konsantrasyonları, iris siliyer cisim hariç, uygulamadan 0,5 ila 1 saat arasında görülmüştür. İris siliyer cisimde T_{maks} 'e 4 saatte ulaşılmıştır. Korneada pik ilaç konsantrasyonu (C_{maks}) 6,06 mikrogram Eq/g ve sklerada 1,73 mikrogram Eq/g'dir. Humör aközdeki pik konsantrasyonu 0,22 mikrogram Eq/ml'dir.

Biyotransformasyon:

Oftalmik ketorolak için metabolizma yerleri çalışması yapılmamış olsa da, sistemik uygulama ile yapılan çalışmalar, ilacın karaciğerde metabolize olduğunu göstermiştir. Ketorolak trometaminin metabolitleri p-hidroksi ketorolak, polar metabolitleri, ketorolakin muhtemel glukuronit konjugatı ve diğer bilinmeyen bileşenlerdir. P-hidroksi ketorolakin, hem antiinflamatuar (ketorolakin aktivitesinin %20'si) hem de analjezik (ketorolakin aktivitesinin %1'i) aktivite olarak ana bileşenden daha düşük olduğu düşünülmektedir. Sistemik uygulamadan sonra p-hidroksi ketorolakin kan konsantrasyonu, ketorolaka göre 100 kat daha az olduğu için biyolojik olarak inaktif olarak kabul edilmektedir.

Eliminasyon:

Tavşanlar ve sinomolgus maymunlarında yapılan çalışmalar, ilacın gözden ana uzaklaştırılma yolunun, humör aközden iris siliyer cisme dağıldıktan sonra intraoküler kan akımı yoluyla olduğunu düşündürmektedir.

Bozulmamış ketorolak trometamin (trometamol), ^{14}C -işaretli ketorolak'ın intravenöz olarak uygulandığı tavşanların plazmasındaki radyoaktivitenin %92,2'sini ve intravenöz (iv) uygulama yapılanların plazmasının %81,9'unu oluşturmaktadır. Tavşanlarda idrarla atılım, oküler yolla uygulanan radyoaktif işaretli ketorolak'ın sadece %65,5'ini içerirken intravenöz uygulananlarda ise bu oran %89,7'dir. Oküler uygulama, idrarda %71,7 bozulmamış ketorolak, %17,1 p-hidroksi ketorolak trometamin (trometamol) ve %5,8 polar metabolitle sonuçlanır; intravenöz uygulama ise %6,4 bozulmamış ketorolak, %68,2 p-hidroksi ketorolak trometamin (trometamol) ve %21,5 polar metabolitle sonuçlanır. Feçesle atılım, topikal uygulama yapılan tavşanlarda geri kazanılmış ilacın %11'ini ve intravenöz uygulama yapılan tavşanlarda ise %1,5'ini içerir.

Sinomolgus maymunlarında, ketorolak trometamin (trometamol) topikal ve intravenöz uygulama şekillerinden sonra da neredeyse plazmadaki tüm radyoaktiviteden sorumludur (%96). 0-24 saat aralığında toplanan idrar numunelerindeki değişmemiş ketorolak trometamin (trometamol), intravenöz uygulama yapılan hayvanlarda %49,8 ve oftalmik uygulama yapılanlarda ise %32,3'ken; muhtemelen ketorolak'ın glukuronid konjugatı olan bir metabolit, intravenöz ve oftalmik uygulama yapılanlarda sırasıyla %48,5 ve %64,5 oranındadır.

Etiketlenen ilaçların çoğu (iv'nin %93,7'si ve topikalın 74,5'i) idrarla atılırken, sadece az bir miktarı (iv'nin %0,5'i ve topikalın %1,6'sı) feçesle atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ketorolak trometamin, 24 ay boyunca günde 5 mg/kg'a kadar oral olarak uygulanan ratlarda ve 18 ay boyunca günde 2 mg/kg oral olarak uygulanan farelerde karsinojenik değildir. Bu dozlar, etkilenen göze günde iki defa mg/kg bazında uygulanan tipik insan oftalmik günlük dozlardan sırasıyla 900 kat ve 300 kat daha yüksektir.

Ketorolak trometamin, Ames değerlendirmesinde ya da ileri mutasyon değerlendirmelerinde *in vitro* mutajenik değildir. Benzer şekilde, farelerde beklenmeyen *in vitro* DNA sentezi artışıyla ya da *in vivo* kromozom kopması artışıyla sonuçlanmamıştır. Yine de ketorolak trometamin Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde artmış kromozomal sapma ile sonuçlanmıştır.

Ketorolak trometamin, dişi ve erkek ratlarda sırasıyla 9 mg/kg/gün ve 16 mg/kg/gün'e kadar dozlarda oral olarak uygulandığında fertiliteye zarar vermemiştir. Bu dozlar, tipik insan topikal oftalmik günlük dozdan sırasıyla 1500 kat ve 2700 kat daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karboksimetilselüloz sodyum 7M8SFPH

Karboksimetilselüloz sodyum 7H3SXF

Sodyum klorür

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarı için)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Flakonlar torbanın içinde, ışıktan korunacak şekilde saklanmalıdır. Torbanın ucu kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ACUVAİL, 0,4 ml çözelti içeren tek kullanımlık LDPE flakonda bulunur. Her kutuda tek kullanımlık 30 adet flakon mevcuttur. Flakonlar 10'ar adet olacak şekilde, 3 adet alüminyum torbada bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir koşul gerektirmez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok
No: 1 İç Kapı No: 33
34746 Ataşehir / İstanbul

Tel: 0216 633 23 00

Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2018/344

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ