

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACUFİX %0.4 göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml damlada;

Etkin madde:

Ketorolak Trometamol.....4 mg

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür.....0,06 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ACUFİX, refraktif kornea cerrahisini takiben oküler ağrı ve yabancı cisim hissi, fotofobi, yanma/batma ve göz yaşarması gibi oküler semptomların azaltılmasında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ACUFİX için önerilen doz, refraktif kornea cerrahisini takiben, ağrı ve yanma/batma için gerektiği üzere, 4 gün süreyle opere edilen göze günde 4 kez 1 damladır.

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır. Açıldıktan sonra 25°C altında saklanmak koşuluyla 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

Hastalar, oküler enfeksiyonlara yol açtığı bilinen bakteriler ile bulaşmasını önlemek için damlalığın uç kısmını göz ya da çevresindeki yapılar ile temas ettirmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Bulaşmış çözeltilerin kullanılması sonucu gözde ciddi hasar ve görme kaybı oluşabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

• Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

- **Pediyatrik popülasyon:**

Ketorolak trometamolün 3 yaş altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenliliği saptanmamıştır.

- **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Genç ve yaşlı hastalar arasında güvenlilik ve etkililik bakımından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ACUFIX, ketorolak trometamole veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı daha önce aşırı hassasiyet göstermiş kişilerde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çapraz Duyarlılık ya da Aşırı Duyarlılık:

Asetilsalisilik asit, fenilasetik asit ve türevleri ve diğer nonstreoidal antiinflamatuvar ajanlarda çapraz-duyarlılık potansiyeli mevcuttur. Aspirin/nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olduğu bilinen ya da astım geçmişi olan hastalarda ketorolak trometamol oftalmik çözeltisi kullanımı ile bronkospazm veya astım alevlenmesine dair raporlar mevcuttur. Bu nedenle daha önceden bu ilaçlara karşı duyarlılık gösteren hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kanama Zamanında Artma:

Bazı nonstreoidal antiinflamatuvar ilaçların trombosit agregasyonu ile etkileşmelerine bağlı olarak kanama zamanının artma potansiyeli vardır. Oküler olarak uygulanan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, oküler cerrahi ile ilgili olarak oküler dokularda kanama artışına (hifemalar dahil olmak üzere) neden olabildiklerine dair bildiriler vardır.

İyileşmede Gecikme:

Ketorolak trometamol oftalmik çözelti dahil olmak üzere, tüm topikal nonstreoidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) iyileşmeyi yavaşlatabilir ya da geciktirebilir. Topikal kortikosteroidlerin de iyileşmeyi geciktirdikleri ya da yavaşlattıkları da bilinmektedir. Topikal NSAİİ ve topikal steroidlerin birlikte kullanımı, iyileşmeyle ilgili sorunların potansiyelini artırabilir.

Korneal Etkiler:

Topikal NSAİİ kullanımı, keratitle sonuçlanabilir. Bazı duyarlı hastalarda, sürekli topikal NSAİİ kullanımı epitel hasarı, kornea incilmesi, kornea erozyonu, korneada ülserleşme ve 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 defekti, diabetes mellitus, oküler yüzey hastalığı (ör, kuru göz sendromu), romatoid artriti olan ya da kısa bir süre içerisinde oküler cerrahi tekrarı olan hastalarda, görmeyi tehdit edebilen korneal advers olay riski artabilir. Topikal NSAİİ, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Topikal NSAİİ'ler ile ilgili pazarlama sonrası deneyimlere göre, cerrahiden önce 24 saatten fazla bir süreyle veya cerrahi sonrasında 14 günden fazla süreyle kullanılması, korneal advers olayların ortaya çıkma riskini ve şiddetini artırabilir.

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

ACUFİX, gözde kontakt lens takılıyken kullanılmamalıdır.

Ketorolak trometamolün 3 yaş altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlik saptanmamıştır.

ACUFİX koruyucu olarak benzalkonyum klorür içerdiğinden, gözde irritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal NSAİİ ve topikal steroidlerin birlikte kullanımı, iyileşmeyle ilgili sorunların potansiyelini artırabilir.

Diğer topikal göz damlaları ile birlikte kullanılacak ise, iki ilaç arasında en az 5 dakikalık bir ara bulunmalıdır.

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

Ketorolak trometamol oftalmik çözelti, alfa agonistler, antibiyotikler, beta blokörler, karbonik anhidraz inhibitörleri, sikloplejikler ve midriyatikler gibi diğer oftalmik ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Ketorolak trometamin (trometamol) %0.5 oftalmik çözeltinin antibiyotikler (örn. gentamisin, tobramisin, neomisin, polimiksin), sedatifler (örn. diazepam, hidroksizin, lorazepam, prometazin hidroklorür), miyotikler, midriyatikler, sikloplejikler (örn. asetilkolin, atropin, epinefrin, fizostigmin, fenilefrin, timolol maleat), hyaluronidaz, lokal anestezipler (örn. bupivakain hidroklorür, siklopentolat hidroklorür, lidokain hidroklorür, tetrakain) ya da kortikosteroidler dahil ameliyat öncesinde, sırasında

veya sonrasında oftalmolojide kullanılan topikal ya da enjekte edilebilir ilaçlar ile etkileşimine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İlacın kullanımına, hekim tarafından, fetus üzerindeki olası risk/yarar oranı değerlendirilerek karar verilmelidir.

ACUFİX, sadece olası yararı fetus üzerindeki olası riski haklı çıkarıyorsa gebelik döneminde kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Prostaglandin inhibitörü ilaçların ratların fetal kardiyovasküler sistemi üzerindeki bilinen etkileri (duktus arteriozusun kapanması) nedeniyle ACUFİX gebeliğin geç dönemlerinde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ketorolak'ın topikal uygulamayı takiben süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç sütle atıldığından ACUFİX, emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak insanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Topikal oftalmik kullanım ile araç ya da makine kullanma üzerindeki etkilerine ait bir bilgi bildirilmemiştir. Ancak dikkatli olunmalıdır. Damlatma sırasında görmede geçici bulanıklık meydana gelirse, araç veya makine kullanma öncesinde hasta, görmesi berraklaşınca kadar beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Alerjik reaksiyon (gözün şişmesi, göz kapağında ödem ve hiperemi)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Çok yaygın: İlacın damlatılmasını takiben geçici yanma ve batma, konjonktival hiperemi, kornea infiltratları, oküler ödem, oküler ağrı.

Yaygın: Kornea ödemi, iritis, oküler inflamasyon, oküler iritasyon, yüzeysel keratit ve yüzeysel oküler enfeksiyonlar

Seyrek: Korneal ülser, göz kuruluğu ve görme bozukluğu (bulanık görme)

Aşağıda sıralanmış olan ciddi advers reaksiyonlar için bkz. “Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”:

- İyileşmede Gecikme
- Çapraz Duyarlılık ya da Aşırı Duyarlılık
- Kanama Zamanında Artma
- Korneal etkiler

Aşağıdaki yan etkiler ketorolak trometamol oftalmik çözeltinin pazarlama sonrası klinik pratikte kullanılması sırasında tespit edilmiştir: Boyutu bilinmeyen bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına göre bildirildiklerinden sıklıkları bilinmemektedir. Ciddiyetleri, bildirilme sıklıkları, topikal ketorolak trometamol oftalmik çözelti uygulaması ile olası nedensel ilişkileri veya bu faktörlerin kombinasyonu gibi nedenlerle dahil edilmiş olan bu advers etkilere; bronkospazm veya astımın alevlenmesi, korneal erozyon, korneal perforasyon, korneal incelme ile korneal erime ve epitelyal yıkım dahildir (bkz. Bölüm 4.4).

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oftalmik yoldan kullanımına bağlı bir doz aşımı bildirilmemiştir. Doz aşımı söz konusu olursa, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalı, bol sıvı uygulanarak dilüe edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Ketorolak trometamol, sistemik olarak uygulandığında, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Etki mekanizmasının prostaglandin biyosentezini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prostaglandinlerin, çeşitli intraoküler inflamasyon türlerinin mediatörü oldukları gösterilmiştir. Sistemik olarak verilen ketorolak trometamol, pupillada konstriksiyona neden olmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

26 sağlıklı gönüllüde, günde üç kez bir göze bir damla %0,5'lik ketorolak trometamol oftalmik çözelti, diğer göze de bir damla taşıyıcı damlatılmıştır. Topikal oküler tedavi sırasında 10. günde 26 gönüllünün 5'inin plazmasında saptanabilir konsantrasyonda (11-23 ng/mL aralığında) ketorolak bulunmuştur.

Katarakt ekstraksiyonunun 12 saat ve 1 saat öncesinde hastaların gözlerine iki damla % 0,5'lik ketorolak trometamol oftalmik çözelti damlatıldığında, test edilen 9 gözün 8'inde aköz humörde ortalama ketorolak konsantrasyonu 95 ng/mL (40 – 170 ng/mL aralığında) olmuştur.

Oküler farmakokinetik:

Ketorolak trometamolün oküler farmakokinetiğine ait mevcut bilgiler aşağıdaki gibidir:

Emilim: ¹⁴C işaretli ketorolak trometamol, tavşanlarda tek doz uygulamadan sonra göz içine hızla absorbe olmuştur. İntrakameral uygulamadan sonra T_{maks} 0,5 saat iken, topikal uygulamadan sonra; anesteziye alınmamış tavşanlarda humör aközde T_{maks} 1 saat; anesteziye alınmış tavşanlarda, ortalama 3,4 saat olarak bulunmuştur. Anestezi edilmemiş tavşanlarda, humör aköz ve korneadaki ilaç yarılanma ömrü sırasıyla 7,1 ve 8,2 saattir.

Dağılım: Başlıca kornea ve sklera olmak üzere, oküler dokulara yaygın olarak dağılmaktadır.

Tmaks'a ulaşmak için 4 saate ihtiyaç duyan iris-siliyer cisim hariç, maksimum doku konsantrasyonları, uygulamadan 0,5 - 1 saat sonra görülmüştür. Doruk ilaç konsantrasyonu (Cmaks) korneada 6,06 µg Eq/g iken, skleradaki 1,73 µgEq/g'dır. Humör aköz doruk konsantrasyonu 0,22 µgEq/mL'dir.

Biyotransformasyon: Sistemik uygulama çalışmalarında, ilacın karaciğerde metabolize olduğu gösterilmiştir.

Eliminasyon: İlacın gözden uzaklaştırılma yolunun, intraoküler kan akımı olduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, ketorolak trometamolün intraoküler basınç üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum: İnsan çalışmalarında, göze uygulandıktan sonra ilacın penetrasyonu hızlıdır. Uygulanan çözelti konsantrasyonları ve korneaya penetre olan ilaç miktarı arasındaki ilişki kabaca doğrusaldır.

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut ve Kronik Toksisite

Tavşanlarda ve sinmologus maymunlarında üç zaman aralığında (akut (1 gün), subkronik (10 ila 42 gün) ve kronik (6 ve 12 ay)), ketorolak trometamol ile yapılan 12 prelinik toksikoloji çalışmasında; gerçekleştirilen ve ketorolak trometamol ile: subkronik çalışmada bulunan iki tavşan türünden biri olan Hollanda Kuşaklı Tavşanların taşıyıcıda kullanılan benzalkonyum klorür (BAK) koruyucu sistemine duyarlı bulunmuştur. Bu tavşan türünün göz kırpm oranının düşük olması ve iritasyona verdikleri göz yaşarması yanıtından dolayı hassas olduğu varsayılmaktadır. Bu hayvan çalışmalarındaki ketorolak uygulaması ile ilişkilendirilen başka oküler iritasyon veya toksisite bulunmamaktadır.

Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu

Ketorolak trometamol, ne 24 ay boyunca (insanlarda ve hayvanlarda %100 absorpsiyon varsayıldığında, mg/kg bazında, önerilen maksimum insan topikal oftalmik dozunun 151 katı) 5 mg/kg/gün dozuna kadar oral olarak verildiği sıçanlarda, ne de 18 ay boyunca (insanlarda ve hayvanlarda %100 absorpsiyon varsayıldığında, mg/kg bazında, önerilen maksimum insan topikal oftalmik dozunun 60 katı) 2 mg/kg/gün dozunda oral olarak verildiği farelerde kanserojen bulunmamıştır.

Ketorolak trometamol, Ames testinde veya ileri mutasyon testlerinde *in vitro* olarak mutajenik bulunmamıştır. Benzer şekilde, planlanmamış DNA sentezinde *in vitro* bir artışa veya farelerde kromozom kırılmasında *in vivo* bir artışa yol açmamıştır. Ancak, ketorolak trometamol, Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde kromozom bozukluklarında insidansın artmasına yol açmıştır.

Ketorolak trometamol, insanlarda ve hayvanlarda %100 absorpsiyon varsayıldığında, mg/kg bazında, önerilen maksimum insan topikal oftalmik dozunun 272 ve 484 katına kadar olan dozlarda sırasıyla erkek ve dişi farelere oral olarak uygulandığında fertilitiyi bozmamıştır.

İnsanlarda ve hayvanlarda mg/kg bazında %100 absorbe olduğu varsayılarak, tavşanlara ve sıçanlara organogenez sırasında önerilen maksimum insan topikal oftalmik dozunun sırasıyla 109 ve 303 katına kadar oral yolla uygulandığında ketorolak trometamol teratojenik bulunmamıştır. İnsanlarda ve hayvanlarda mg/kg bazında %100 absorbe olduğu varsayılarak, sıçanlara gebelik döneminin 17. gününden sonra önerilen maksimum insan topikal oftalmik dozunun 45 katına kadar oral yolla uygulandığında, ketorolak trometamol distosiye ve yavru mortalitesinde artışa neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Sodyum klorür
Oktoksinol 40
Disodyum EDTA
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Şişe bir kez açıldıktan sonra 25°C altında saklanmak koşuluyla 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak 5 ml'lik göz damlası içeren opak, beyaz renkli, düşük yoğunluklu polietilen şişe (LDPE), LDPE damlalık ucu ve pembe HDPE vidalı kapak kullanılmaktadır. Bir kutu içerisinde bir adet şişe kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7 RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-posta: deva@devaholding.com.tr

8 RUHSAT NUMARASI

2017/627

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ