

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPORES %0,09 göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her 1 mL çözeltide;

Etkin madde:

Siklosporin 0,9 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik dihidrat	5,3 mg
Sodyum fosfat dibazik	4,7 mg
Polioksil 40 hidrojene hint yağı (makrogolgliserol hidroksistearat)	10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti
Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DEPORES %0,09 oftalmik çözelti, keratokonjonktivitis sikka (kuru göz) hastalarında gözyaşı üretimini arttırmak amacıyla kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Her bir göze günde 2 kez (yaklaşık 12 saat arayla) 1'er damla DEPORES %0,09 damlatılır. DEPORES %0,09, ürünler arasında 15 dakikalık bir aralık olması kaydıyla suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir. İki gözde de kullanıldıktan hemen sonra flakon atılmalıdır.

Uygulama şekli:

Çözeltinin kontamine olmasını ve olası göz yüzey hasarını önlemek için, hastalar flakonun ucunu herhangi bir yüzeye veya göze temas ettirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

DEPORES %0,09, gözde kontakt lens varken uygulanmamalıdır. Kontakt lens kullanan hastalar, çözelti uygulanmadan önce lenslerin çıkarılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. DEPORES %0,09 oftalmik çözelti uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda DEPORES %0,09 etkisi araştırılmamıştır. Ancak, siklosporine sistemik maruziyet düşük olduğundan, bu popülasyonda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.



Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda DEPORES %0,09 etkisi araştırılmamıştır. Ancak, siklosporine sistemik maruziyet düşük olduğundan, bu popülasyonda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç yetişkin hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

DEPORES %0,09 oftalmik çözeltinin güvenliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki çocuk hastalarda tespit edilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPORES %0,09, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1’de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı hassasiyeti olanlarda,
- Aktif veya şüpheli oküler veya perioküler enfeksiyonu olan hastalar,
- Oküler veya perioküler maligniteleri veya premalign durumları olan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEPORES %0,09 sadece topikal oftalmik kullanım içindir.

Olası göz hasarı ve bulaşma

Olası göz hasarı ve bulaşmayı önlemek için, hastalar flakon ucunu göze veya diğer yüzeylere temas ettirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Kontakt lensler ile kullanım

DEPORES %0,09, gözde kontakt lens varken uygulanmamalıdır. Kontakt lens kullanan hastalarda, çözelti uygulanmadan önce lensler çıkarılmalıdır. DEPORES %0,09 oftalmik çözelti uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir.

Eş zamanlı tedavi

Glokomlu hastalarda siklosporin tedavisi deneyimi sınırlıdır. Bu hastaları bu ilaçla tedavi ederken, özellikle gözyaşı sekresyonunu azalttığı bilinen beta blokerlerle düzenli klinik izleme yapılması önerilir.

Enfeksiyonlar

DEPORES %0,09 tedavisine başlamadan önce mevcut veya şüphelenilen oküler veya perioküler enfeksiyonları gidermek gerekir. Tedavi sırasında bir enfeksiyon meydana gelirse, enfeksiyon giderilene kadar DEPORES %0,09’a geçici olarak ara verilmelidir.

DEPORES %0,09, herpes keratiti, son dönem lakrimal bez hastalığı, A vitamini eksikliği veya sikatrisyel pemfigoid, alkali yanıkları, Stevens-Johnson sendromu, trahom veya ışınlanma



sonucu oluşan skarlaşmaya bağlı sekonder keratokonjonktivit sikka (KCS) hastalarında araştırılmamıştır.

şiddetli keratiti olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Bağışıklık sistemine etkisi

Siklosporin de dahil olmak üzere bağışıklık sistemini etkileyen oftalmik tıbbi ürünler, lokal enfeksiyonlara ve malignitelere karşı konakçı savunmasını etkileyebilir. Göz(ler)in düzenli muayenesi tavsiye edilir.

1 damla çözelti 0,141 mg fosfat içerir. Gözün ön kısmındaki şeffaf katmanda (kornea) ağır hasar varsa, fosfatlar tedavi sırasında kalsiyum birikmesi nedeniyle nadir durumlarda bulanık parçalı kısımlara neden olabilir.

Polioksil 40 hidrojene hint yağı (makrogolgliserol hidroksistearat) içermektedir. Deri reaksiyonlarına neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Siklosporin oftalmik çözelti ile hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Sitokrom P-450'yi etkileyen ilaçlar siklosporin metabolizmasını değiştirebilir. Oküler uygulamayı takiben siklosporinin saptanabilir sistemik absorpsiyonu çok azdır veya hiç yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, topikal olarak uygulanan siklosporinin sistemik ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir.

Bağışıklık sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon

Siklosporinin kortikosteroid içeren göz damlalarıyla birlikte uygulanması siklosporinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini güçlendirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popölasyonlarda ilaç etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popölasyon

Pediyatrik popölasyonda ilaç etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Siklosporin oftalmik çözelti, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlara önerilmemektedir.



Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda siklosporin oftalmik çözelti kullanımının ilaçla ilişkili riskini bildiren, yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Siklosporinin, klinik olarak ilgili dozlarda gebe sıçanlara veya tavşanlara oral yoldan uygulanması teratojenik bir etki yaratmamıştır. Bununla birlikte, hayvanlarda yapılan çalışmalar, oftalmik kullanımdan kaynaklanan maksimum insan maruziyetini yeterince aşan maruziyetlerde sistemik siklosporin uygulamasını takiben üreme toksisitesi göstermiştir, bu da siklosporin oftalmik çözeltinin klinik kullanımıyla ilgisinin çok az olduğunu göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. DEPORES %0,09, anneye sağlayacağı potansiyel fayda, fetüse yönelik potansiyel riskten daha ağır basmadığı sürece, hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Siklosporinin topikal oküler uygulamasını takiben kan seviyeleri düşüktür (bkz. Bölüm 5.2). Topikal uygulamayı takiben insan sütünde siklosporin varlığına veya DEPORES %0,09'un emzirilen bebekler ve süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Emzirme dönemindeki sıçanlara klinik olarak ilgili dozlarda oral siklosporin uygulanması, yavrularda olumsuz etkiler yaratmamıştır.

Emzirmenin gelişme ve sağlık açısından faydaları, annenin DEPORES %0,09'a olan klinik ihtiyacı ve siklosporinin emzirilen çocuk üzerindeki olası olumsuz etkileri dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Çiftleşmeden önce sıçanlara 12 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral siklosporin uygulanması, 15 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (önerilen maksimum insan oftalmik dozundan 1620 kat daha yüksek) fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siklosporin oftalmik çözeltinin bir kişinin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, DEPORES %0,09'un geçici bulanık görme veya diğer görsel rahatsızlıklara neden olma yeteneği göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, hastalara DEPORES %0,09 uygulamasından sonra görmeleri düzelene kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğü için, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Bu ilacın birincil güvenlik değerlendirmesi, vehikül kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Destekleyici güvenlik verileri, uzun süreli kullanım için bir çalışmanın ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir Faz 1 çalışmasının kontrolsüz olarak uzatılmasıyla sağlanmıştır. Vehikül kontrollü klinik çalışmalarda 520'den fazla hasta siklosporin oftalmik çözeltiyle tedavi



edilmiştir. En yaygın advers reaksiyonlar, bu ilacın uygulanmasından hemen sonra gözlenen damlatma bölgesinde ağrı (%21,6 siklosporin, %3,8 vehikül grubu), konjonktival hiperemi (siklosporin grubunda %5,7'ye karşı %3,6 vehikül grubunda) ve göz tahrişidir (%1,1 siklosporin grubuna karşı %0,2 vehikül grup).

Bu ilacın kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonların çoğunluğu oküler ve ağırlıklı olarak hafif şiddettedir (her iki tedavi grubundaki AE'lerin yaklaşık %70'i hafiftir) ve çoğu durumda tedavi veya sekel olmaksızın düzelmiştir. Şiddetli yoğunluktaki olumsuz olaylar nadir görülmüştür.

Çalışma ilacının kesilmesine yol açan AE'ler (%4,2'ye karşı %1,7) OTX-101 ve vehikül gruplarında düşüktür.

Uzun vadeli (9 ila ≥ 12 ay maruz kalma) güvenlik verileri 220 hastadan elde edilmiştir. Bu hastalarda yeni bir advers reaksiyon tespit edilmemiştir.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda gözlemlenmiştir. Sistem organ sınıfına göre sıralanırlar ve aşağıdaki kurallara göre sınıflandırılırlar:

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).

Tablo 1: Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Göz hastalıkları	Yaygın	Konjonktival hiperemi, göz tahrişi
	Yaygın olmayan	Gözyaşı artışı, noktasal keratit, fotofobi, göz ağrısı, konjonktival ödem, blefarit, oküler ve perioküler enfeksiyonlar
	Çok seyrek	Ağır hasarlı korneası olan bazı hastalarda fosfat içeren göz damlalarının kullanımıyla ilgili oldukça nadir korneal kalsifikasyon vakaları bildirilmiştir.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Damlatma yerinde ağrı*
	Yaygın	Damlatma yeri reaksiyonu, damlatma yerinde lakrimasyon
	Yaygın olmayan	Damlatma yerinde kuruluk, damlatma yerinde kaşıntı, baş ağrısı, boğaz iritasyonu

*bkz. Bölüm 4.8.



Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Damlatma yerinde ağrı

Siklosporin oftalmik çözelti kullanıcılarında damlatma yerinde ağrı çok yaygın olarak gözlenmiştir. Tipik olarak damlatmadan hemen sonra ortaya çıkar ancak kısa sürelidir (saniyelerden birkaç dakikaya kadar) ve başka bir işlem gerektirmeden düzelir.

Damlatma ağrısı ağırlıklı olarak hafif gözlenmiştir: damlatma yeri ağrısı olan %21,6 hastanın %17,8'i hafif damlatma yeri ağrısı yaşamıştır.

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 bildirilmesi 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

Siklosporin alan hastalarda topikal doz aşımı ile ilgili bilgi yoktur.

Siklosporinin aşırı topikal oküler kullanımının oküler toksisiteye sebep olması beklenmez ve topikal oküler tedaviden sonra düşük sistemik siklosporin konsantrasyonları nedeniyle topikal oküler doz aşımından kaynaklanan sistemik zehirlenme olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, diğer oftalmolojikler

ATC kodu: S01XA18

Etki mekanizması:

Siklosporin, sistemik olarak uygulandığında kalsinörin inhibitörü immünsupresan bir ajandır. T-hücresi aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin üretimi için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu inhibe edebilmektedir. Keratokonjonktivitis sikka ile ilişkili oküler inflamasyon nedeniyle gözyaşı üretiminin baskılandığı varsayılan hastalarda, topikal siklosporin uygulamasının kısmi bir immünomodülatör görevi gördüğü düşünülmektedir. Siklosporin ile tedavi, oküler yüzeyin immün temelli enflamasyonunu baskılayarak, lakrimal bezlerin gözyaşı üretme yeteneğini artırarak daha stabil bir gözyaşı filminin ve oküler yüzeyin geri dönüşünü güçlendirir.

İnflamatuvar bir mekanizma içeren kuru göz hastalığında (DED), oküler yüzeydeki T-lenfositlere emilen siklosporin, kalsinörin fosfatazı etkisiz hale getirir, böylece IL-2 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke eder.

Klinik çalışmalar

Siklosporin oftalmik çözeltinin etkililiği ve güvenliliği, orta ila şiddetli kuru göz hastası (SANDE skoru ≥ 40) ve semptomları 6 ay veya daha uzun süredir mevcut olan toplam 1.200 yetişkin hastayı kapsayan iki ayrı, randomize, çift maskeli, vehikül kontrollü klinik çalışmada



belirlenmiştir. Bunlardan toplam 524 hasta siklosporin oftalmik çözelti ile, 525'i ise vehikül ile tedavi edilmiştir. Etkililik çalışmalarında hastalar 12 hafta boyunca günde 2 kez tedavi almıştır. Hastaların ayrıca lisamin yeşili konjonktival boyama skorunun 12 üzerinden ≥ 3 ila ≤ 9 (NEI ölçeği) varlığıyla desteklenen iki taraflı kuru göz hastalığına sahip olmaları da gerekmektedir.

Bu çalışmaların sonuçları tutarlı bulunmuştur ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Temel Etkililik Sonuçlarının Özeti

Parametreler		OTX-101-2014-001 ¹			OTX-101-2016-001		
		OTX-101	Vehikül	p-değeri	OTX-101	Vehikül	p-değeri
N ² (Kayıtlı/tamamlayan)		152/140	152/144		372/347	373/361	
Schirmer Testi artışı $\geq 10\text{mm}$ (%)³							
Tüm		%16,8	%8,6	0,0021	%16,6	%9,2	0,0001
B/L <5mm		20,8	8,9		20,4	10,2	
B/L 5 - 9mm		18,8	10,8		17,3	10,1	
B/L $\geq 10\text{mm}$		13,9	6,8		14,8	8,5	
Ortalama Schirmer Testi (mm)							
Ortalama (SD)	B/L	12,3 (8,67)	12,2 (8,25)		11,89 (7,77)	12,09 (7,73)	
LS Ortalama (SE)	Δ B/L	3,5 (0,61)	0,4 (0,6)	0,0003	2,8 (0,28)	0,99 (0,27)	<0,0001
LGS Toplam (Maksimum skor = 12)							
Ortalama (SD)	B/L	5,4 (1,75)	5,52 (1,665)		5,42 (1,714)	5,52 (1,767)	
LS ortalama (SE)	Δ B/L	-1,57 (0,133)	-0,83 (0,131)	<0,0001	-1,54 (0,082)	-1,15	0,0007
LGS Temporal bölge (Maksimum skor = 4)							
Ortalama (SD)	B/L	0,92 (0,612)	0,9 (0,627)		0,92 (0,639)	1 (0,666)	
LS ortalama (SE)	Δ B/L	-0,34 (0,042)	-0,11 (0,041)	0,0001	-0,33 (0,027)	-0,21 (0,027)	0,003
LGS tam temizlenme (Temporal bölge)³							
		55,4%	37,2%	$\leq 0,0001$	52,9%	45,6%	0,0049



CFS toplam skor (Maksimum skor = 20)							
Ortalama (SD)	B/L	4,4 (2,847)	4,42 (2,636)		4,06 (2,374)	4,3 (2,65)	
LS ortalama (SE)	Δ B/L	-1,33 (0,149)	-0,43 (0,147)	<0,0001	-1,47 (0,075)	-1,11 (0,074)	0,0007
CFS merkezi skor (Maksimum skor =4)							
Ortalama (SD)	B/L	0,76 (0,708)	0,75 (0,704)		0,6 (0,597)	0,69 (0,705)	
LS ortalama (SE)	Δ B/L	-0,28 (0,039)	-0,09 (0,039)	0,0005	-0,3 (0,019)	-0,24 (0,019)	0,0159
CFS merkezi tam temizlenme (%)³							
		50,7%	43,8%	0,0777	65%	56,9%	0,0022

B/L = Başlangıç; Δ B/L = Başlangıçtan itibaren değişim; LGS = Lisamin Yeşili Boyama (Konjonktiva), CFS= Kornea Floresan Boyama

¹ OTX-101-2016-001 ile karşılaştırmayı kolaylaştırmak için yeniden analiz edilmiştir.

² N= Tedavi Amaçlı popülasyon

³ n = yalnızca tek gözü olan gönüllülerin sayısı + her iki gözü yanıt veren gönüllülerin sayısının 2 katı. Payda gönüllü sayısının 2 katıdır.

OTX-101-2014-001, belirlenen çalışma gözündeki toplam konjonktival boyama skoru ve Global SANDE semptom skoru için 84. günde başlangıca göre ortalama değişimden oluşan 2 ortak birincil etkililik son noktasına sahip bir doz bulma çalışmasıdır. OTX-101-2016-001'de birincil etkililik son noktası, her iki göze ait verilere dayalı olarak 84. günde Schirmer test skorunda başlangıca göre ≥ 10 mm artış gösteren hastaların oranıdır. Diğer önemli ikincil ve ek etkililik değişkenleri arasında Schirmer test skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik, toplam ve temporal lisamin yeşili konjonktival boyama skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik, temporal lisamin yeşili boyamanın temizlenmesi, toplam ve merkezi korneal floresan boyama skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik ve merkezi kornea lekelenmesinin temizlenmesi yer almaktadır.

Her iki klinik çalışmanın sonuçları da tutarlı bulunmuştur. (bkz. Tablo 2). Siklosporin, artan gözyaşı üretimi açısından vehikülden üstün bulunmuştur: Siklosporin ile tedavi edilen gönüllülerin daha yüksek bir oranı, vehikül ile tedavi edilen gönüllülere kıyasla Schirmer testinde ≥ 10 mm'lik bir artışla yanıt vermiştir ve LS ortalama Schirmer sonuçlarındaki artış siklosporin ile tedavi edilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Siklosporin ile tedavi edilen hastalar, vehikül alan gönüllülerle karşılaştırıldığında, floresan boyama kullanılarak kornea hasarında üstün iyileşme göstermiştir. (LS ortalama toplam CFS skorunda azalma, korneanın merkez bölgesinde CFS'nin temizlenmesi ve merkezi bölge için LS ortalama CFS skorunda azalma). Siklosporin ile tedavi edilen grupta konjonktival hasar (lisamin yeşili boyama ile), konjonktivanın genel ve temporal bölgesi için LS ortalama LGS skorlarının ve konjonktivadaki LGS'nin temporal bölgeden temizlenmesinin karşılaştırılması ile gösterilmiştir, vehikülle



tedavi edilen gruba kıyasla daha önemli ölçüde azalmıştır. Oküler yüzeyin iyileştirilmesi (hem kornea hem de konjonktival boyama) için not edilen etki 28 gün içinde kaydedilmiş ve çalışmalar süresince muhafaza edilmiştir.

Hem siklosporin oftalmik çözelti hem de vehikül semptomları (SANDE skoru) yaklaşık %30 oranında iyileştirmiştir ve aralarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kuru göz hastalığı için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında siklosporin oftalmik çözelti ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Absorbsiyon

Sağlıklı gönüllülerin iki gözüne de 7 güne kadar günde iki kez ve 8. günde bir kez olmak üzere topikal oküler uygulamasından sonra siklosporinin kan seviyeleri ya tespit edilememiştir ya da tek bir dozdan sonra 2 saate kadar ve birden fazla dozdan sonra 4 saate kadar 0,1 ng/mL (aralık 0,101 ila 0,195 ng/mL) olan tahlil ölçüm alt sınırının marjinal olarak üzerinde kalmıştır. Kan siklosporin seviyeleri terapötik/toksik seviyelerin çok altında kalmış ve hiçbir zaman 0,2 ng/mL'yi aşmamıştır.

Oküler uygulama ile ilgili olarak dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon verileri bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez:

Sistemik karsinogenez çalışmaları erkek-dişi farelerde ve sıçanlarda gerçekleştirilmiştir. Fareler üzerinde uygulanan 78 haftalık oral (diyet) bir çalışmada, 1, 4 ve 16 mg/kg/gün dozları uygulanmış ve dişilerde lenfositik lenfomalara karşı önemli bir eğilim bulunmuş, erkeklerde kontrol değerlerini önemli derecede aşan orta derece dozlarda hepatoselüler karsinom oranının arttığına dair kanıtlar elde edilmiştir.

0,5; 2 ve 8 mg/kg/gün dozlarında yapılan 24 aylık bir oral (diyet) sıçan çalışmasında, pankreatik adacıklarının hücrel adenomları düşük doz seviyesinde kontrol oranını önemli ölçüde aşmıştır. Hepatoselüler karsinom ve pankreatik adacıklarının hücrel adenomları dozla ilişkili değildir. Fare ve sıçanlardaki düşük dozlar, vücut yüzey alanına göre oranlanmış önerilen maksimum insan oftalmik dozundan (1,5 mcg/kg/gün) yaklaşık 55 kat daha yüksektir.

Mutagenез:

Genetik toksisite testlerinde, siklosporin, Ames Testinde, V79-HGPRT Testinde, farelerde ve Çin hamsterlerinde mikronükleus testinde, Çin hamsterlerin kemik iliğinde kromozomal hasar testlerinde, farelerde dominant ölümcül testlerde ve tedavi edilen farelerin spermalarında DNA-onarım testinde mutajenik/genotoksik etkiler saptanmamıştır. Siklosporin, insan lenfositleri



kullanılarak laboratuvar ortamında yapılan kardeş kromatid değişimi (SCE) testinde pozitif sonuç vermiştir.

Fertilite bozukluğu:

Çiftleşmeden önce sıçanlara 12 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral siklosporin uygulanması, 15 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (önerilen maksimum insan oftalmik dozundan 1.620 kat daha yüksek) fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinilpirolidon (Povidon K 90)

Sodyum fosfat monobazik dihidrat

Sodyum fosfat dibazik

Polioksil 40 hidrojene hint yağı (makrogolgliserol hidroksistearat)

Oktoksinol 40

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, saşe içerisinde saklanmalıdır.

Ürün ambalajı açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Flakonlar tek kullanımlıktır, kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf düşük yoğunluklu polietilen tek dozluk flakonlar kullanılmaktadır. Her kutuda 6 adet saşe ve her saşe içerisinde 10'ar adet tek kullanımlık flakon olmak üzere toplam 60 adet tek kullanımlık flakon, kullanma talimatı ile birlikte kutu içerisinde sunulmaktadır.

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

Kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/320

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

