

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPORES X %0.1 göz damlası, emülsiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL’de

Etkin madde:

Siklosporin.....1 mg (%0,1)

Yardımcı madde(ler):

Kastor yağı.....6,25 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oftalmik emülsiyon

Beyaz homojen emülsiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Keratokonjunktivitis sikka ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda gözyaşı yapımının artırılmasında, vernal keratokonjunktiv (VKC), atopik keratokonjunktiv (AKC) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Keratokonjunktivitis sikka ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda önerilen doz etkilenen göze(lere) günde 2 kez 12 saat ara ile 1 damladır.

Vernal keratokonjunktiv (VKC) ve atopik keratokonjunktiv (AKC) olan hastalar için önerilen doz günde 4 kez 1 damla etkilenen göze(lere) damlatılır.

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır.

Kullanmadan önce homojen, beyaz, opak bir emülsiyon elde etmek için, flakon birkaç kez ters çevrilmelidir. DEPORES X, suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır.

İlaç uygulanmadan önce eller sabun ve su ile iyice yıkanmalıdır. Flakon ucunun göze veya kirpiğe değmemesi için alt göz kapağı aşağıya çekilir ve ilaç uygulanır. Uygulama sonrasında,

gözün iç köşesine hafifçe baskı uygulayarak gözler 1-5 dakika kapalı tutulur. Fazla sıvı temiz bir bez ile silinmelidir. Uygulama sonrasında flakon atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

DEPORES X'in etkililiği ve güvenliliği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

DEPORES X'in etkililiği ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Aktif veya şüphelenilen oküler veya perioküler enfeksiyonu olan hastalarda
- Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı daha önceden aşırı duyarlılığı olduğu bilinen ya da şüphelenilen hastalarda
- Oküler veya peri oküler malignitelerde veya premalign durumlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEPORES X, sadece oftalmik kullanım içindir. Tek kullanımlık flakonlarda bulunan emülsiyon, bir ya da iki göz için kullanılmak üzere açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır ve flakonda kalan kısım uygulamadan hemen sonra atılmalıdır.

Emülsiyonun kontamine olmasını önlemek için flakonun ucu göze ya da herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir.

Gözün zarar görmesini önlemek için flakonun ucu göze temas ettirilmemelidir.

Glokomu olan hastaların tedavisinde DEPORES X ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

DEPORES X'in gözyaşı sekresyonunu azalttığı bilinen beta-blokörlerle bir arada kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroid içeren göz damlaları ile bir arada kullanıldığında, DEPORES X'in immün sistem üzerindeki etkisi güçlenebilir. Bu nedenle, kortikosteroidlerin DEPORES X ile birlikte uygulandığı durumlarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

DEPORES X, oküler herpes hikayesi olan hastalarda incelenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DEPORES X, gözde kontakt lens varken uygulanmamalıdır. Tipik olarak gözyaşı yapımı azalmış olan hastalar kontakt lens taşımamalıdır. Eğer gözde kontakt lens var ise, emülsiyon uygulanmadan önce çıkarılmalıdır. DEPORES X, uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir. Kontakt lens kullanan hastalar üzerinde çalışılmamıştır. Şiddetli keratiti olan hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.

DEPORES X'in etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

DEPORES X'in etkililik ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

DEPORES X uygulamasını takiben oküler bakteriyel ya da fungal enfeksiyonlarda bir artış bildirilmemiştir.

Bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri: Siklosporinin de aralarında olduğu bağışıklık sistemini etkileyen oftalmik ilaçlar, hastaların oküler enfeksiyonlara ve malignitelere karşı olan direncini etkileyebilir. Bu nedenle, düzenli göz muayenesi önerilir (örn. DEPORES X'in uzun yıllar kullanıldığı durumlarda en az 6 ayda bir).

DEPORES X, içeriğinde yardımcı madde olarak kastor yağı (hint yağı) içerir. Deri reaksiyonlarına neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DEPORES X suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır. DEPORES X'in kortikosteroid içeren göz ilaçları ile birlikte uygulanması siklosporinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini güçlendirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda DEPORES X kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda siklosporin kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi-kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İnsanlarda siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05'in topikal oküler uygulamasını takiben, siklosporinin sistematik konsantrasyonları saptanabilir limitin altındadır (bkz. Bölüm 5.2) ve maternal kullanımın ilaca fetal maruziyet ile sonuçlanması beklenmemektedir.

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 X, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Oral formda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada teratojenik etkilerin yanı sıra distosi ve perinatal mortilite bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Siklosporin oral uygulamayı takiben anne sütüne geçmektedir. Siklosporinin yenidoğanlar/süt çocuklarında etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, siklosporin içeren göz damlalarının terapötik dozlarında, anne sütünde yeterli miktarda bulunması olası değildir. Çocuk için emzirilmenin ve anne için de tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin veya DEPORES X tedavisinin sonlandırılıp sonlandırılmayacağına dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, çiftleşme öncesi 9 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla verilen 15 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre uyarlanmış 0,001 mg/kg/gün'lük insan günlük dozunun yaklaşık 2.000 katı) siklosporinin fertilite üzerinde bir bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DEPORES X'in araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede etkisi vardır. Bu tıbbi ürün, araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilecek olan görmede geçici bulanıklık veya diğer görme bozukluklarına sebebiyet verebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara, görüşleri düzeleneye kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

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).

En sık görülen advers etki %16'lık bir insidansla göz yanması olmuştur. Diğer yan etkiler (hastaların %1-5'i) arasında oküler kaşıntı/tahriş, gözyaşı akıntısı, yabancı cisim hissi, kaşıntı, konjonktival hiperemi, fotofobi, bulanık görme, baş ağrısı, göz kapağı ödemi, konjonktival ödem ve göz ağrısı yer almaktadır. Baş ağrısı ve idrar yolu enfeksiyonu da bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın :Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Çok yaygın :Gözde yanma

Yaygın :Oküler kaşıntı/irritasyon, gözyaşı akıntısı, epifora (göz yaşarması), yabancı cisim hissi, kaşıntı, gözde batma, konjonktival hiperemi, fotofobi, görme bozukluğu (sıklıkla bulanık görme), göz kapağı ödemi, konjonktival ödem, göz ağrısı, kornea erozyonu/ülseri (kornea epitel defektleri, kornea lezyonları, kornea bozuklukları, keratit, noktalar halinde keratit, ülseratif keratit vb. dahil)

Yaygın olmayan :Göz kapaklarında eritem, Herpes simpleks keratit, göz kuruluğu, kornea ödemi, ön kamara alevlenmesi, blefarit, arpacık, bakteriyel konjonktivit, bakteriyel kornea ülseri

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın : İdrar yolu enfeksiyonu

Araştırmalar

Yaygın olmayan :ALT yükselmesi, LDH yükselmesi, BUN yükselmesi, kreatin kinaz yükselmesi, idrarda keton pozitifliği, Mg yükselmesi

Siklosporin içeren diğer oftalmik emülsiyonlarla görülen diğer istenmeyen etkiler:

En yaygın görülen istenmeyen etkiler genellikle geçici ve damlatma sırasında görülen, gözde ağrı (%19), gözde iritasyon (%17,5), oküler hiperemi (%5,5), lakrimasyon artışı (%4,9) ve göz kapağında eritem (%1,7)'dir. Bu istenmeyen etkiler, pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilenler ile tutarlıdır.

Tablo 1. Siklosporin içeren diğer oftalmik emülsiyonlarla görülen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Bakteriyel keratit Herpes zoster oftalmikus
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Baş ağrısı
Göz hastalıkları	Çok yaygın	Gözde ağrı Gözde iritasyon
	Yaygın	Göz kapaklarında eritem Lakrimasyon artışı Oküler hiperemi Bulanık görme Göz kapağında ödem Konjunktival hiperemi Gözde kaşıntı
	Yaygın olmayan	Konjunktival ödem Lakrimal bozukluk Gözde akıntı Konjunktival iritasyon Konjunktivit Gözde yabancı cisim hissi Gözde birikintiler Keratit Blefarit Şalazyon Kornea infiltratları Korneal skar Göz kapağında kaşıntı İridosiklit Gözde rahatsızlık hissi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın olmayan	Damlatma bölgesinde reaksiyon

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası süreçte siklosporin %0,05 göz damlası için aşağıdaki istenmeyen etkiler belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, bilinmeyen boyuttaki bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını belirlemek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Bildirilen reaksiyonlar arasında; hipersensitivite (gözde şişme, ürtiker, nadir olarak ciddi anjiyoödem, yüzde şişme, dilde şişme, faringeal ödem ve dispne) ve gözün yüzeysel yaralanması (uygulama sırasında flakon ucunun göze değmesi sonucu) bulunmaktadır.

Oral kullanımda, çocuklarda hipertrikoz insidansı (%10-18) yetişkinlere göre (%2-6) daha yüksek olma eğilimindedir.

Geriatrik popülasyonda fizyolojik fonksiyonlar genellikle azalmıştır.

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

DEPORES X'in oftalmik kullanımı ile ilgili olarak insanlarda bir doz aşımı bildirilmemiştir. Doz aşımı olduğu düşünülen durumlarda genel semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Oftalmolojik ilaçlar, diğer oftalmolojikler

ATC Kodu: S01XA18

Etki mekanizması

Siklosporin, T hücreleri içindeki siklofiline bağlanarak, kalsinörin kompleksi tarafından NFAT'ın (bir transkripsiyon faktörü) defosforilasyonunu inhibe eder ve böylece IL-2 gibi sitokinlerin üretimini baskılar.

Sitokin üretimini engelleyici etki

Siklosporin, insan periferik kanından elde edilen mononükleer hücrelerden (IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ) sitokin üretimini baskılar (IC50 değerleri: 0,021 ila 0,173 μ M) (in vitro)).

DeneySEL alerjik konjonktivit modellerine etkisi

- Acil tip alerjik konjonktivit gine domuzu modelinde, %0,1 veya daha yüksek konsantrasyonlarda siklosporin damlatılması, konjonktival dokudan histamin salınımını inhibe etmiştir.
- Gecikmeli tip alerjik konjonktivit gine domuzu modelinde, %0,05 veya daha yüksek konsantrasyonlarda siklosporin damlatılması, konjonktival dokuya nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmiştir.

Farmakolojik etki

Siklosporin, TNF, IL-1, IL-2 ve IL-8 gibi bağışıklık ve pro-inflamatuar sitokin yanıtındaki genlerin düzenlenmesinde rol oynayan bir nükleer faktör olan NF-kB'nin aktivasyonunu inhibe ederek aktivitesini gösteren güçlü ve seçici bir immunomodülatör ajandır.

Bir anti-enflamatuvar olarak, siklosporin %0,1 göz damlası oküler yüzey dokularında ve lakrimal bezlerde tanımlanan ve sadece immün yanıtta değil aynı zamanda sitokin sentezi yoluyla inflamatuvar yanıtta da önemli rol oynayan T yardımcı hücreleri üzerinde etkilidir. Oküler yüzey dokularında immün yanıtın baskılanması meydana gelir çünkü bu spesifik proinflamatuvar sitokinler, normalde olduğu gibi sentezlenemeyen veya salınamayan T yardımcı hücrelerini aktive etmek için gereklidir.

Siklosporin (siklosporin A olarak da bilinmektedir), immünosupresan özellikleri olan bir siklik polipeptit immünmodulatördür. Hayvanlarda allojenik transplant sağkalımını, insanlarda da solid organ transplantasyonunun bütün tiplerinde greft sağkalımını anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir.

Siklosporinin aynı zamanda antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları siklosporinin hücre aracılı reaksiyonların gelişimini inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Siklosporinin, interlökin 2 (IL-2) veya T-hücre büyüme faktörü (TCGF) dahil pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve/veya salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırarak regüle ettiği bilinmektedir. Siklosporinin, hücre döngüsünün G₀ veya G₁ fazında bekleyen lenfositleri bloke ettiği gözükmektedir. Mevcut bütün kayıtlar, siklosporinin lenfositler üzerinde spesifik ve geri döndürülebilir şekilde etki gösterdiğini ve hematopoezi depreşe etmediğini veya fagosit hücrelerinin fonksiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

Kuru göz hastalarında enflamatuvar immünolojik mekanizma olarak göz önünde bulundurulabilecek durumda oküler uygulamayı takiben siklosporin pasif olarak korneadaki ve konjonktivadaki T-lenfosit infiltratlarına absorbe olur ve kalsinürin fosfatazi inaktive eder. Siklosporin tarafından indüklenen kalsinürin inaktivasyonu, transkripsiyon faktörü NF-AT'nin defosforilasyonunu inhibe eder ve NF-AT'yi nükleusa translokasyonunu önler, bu da IL-2 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke eder.

Klinik bulgular

Etkililik ve güvenlilik çalışmaları

Faz II/III çalışması

Antiallerjik göz damlalarına yetersiz yanıt veren bahar nezlesi olan 54 hasta (etkililik analizinde 38 hasta) ile yapılan randomize, çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada, antiallerjik göz damlalarının da kullanıldığı koşullarda, çalışma ilacı veya plasebo göz damlaları 8 hafta boyunca günde üç kez damlatılmıştır. Çalışma ilacı grubu, kontrol ilacına kıyasla göz kapağı konjonktival papilla skorunda önemli bir iyileşme göstermiştir.

Çalışma grubundaki 27 hastanın 6'sında (%22,2) advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bunlar arasında oküler iritasyon (%14,8, 4/27 hasta) ve oküler pruritus (%7,4, 2/27 hasta) yer almaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Göze uygulanan siklosporin sonrasında kandaki siklosporin A konsantrasyonları spesifik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektrometri deneyi ile ölçülmüştür. İnsanda, siklosporinin günde iki kez 12 ay süreyle topikal olarak uygulanmasından sonra, siklosporinin kan konsantrasyonlarının 0,1 ng/mL'lik saptama sınırının altında olduğu bulunmuştur. Siklosporin oftalmik emülsiyonun 12 aylık tedavisi sırasında kanda herhangi bir ilaç birikimi saptanmamıştır.

Dağılım:

Beyaz tavşanlarda %0,05 ³H-siklosporin göz damlası tek doz olarak damlatıldığında; kornea, konjonktiva gibi gözün dış dokularında yoğun dağılım gösterdiği, ön kamara sıvısı, iris-siliyer cisim, lens ve vitreus gibi gözün iç dokularına geçişin ise sınırlı olduğu saptanmıştır. Beyaz tavşanlara %0,05 ³H-siklosporin göz damlası günde 3 kez, 7 gün süreyle tekrarlandığında, göz dokularındaki konsantrasyon yaklaşık 10. uygulamadan sonra kararlı duruma ulaşmıştır.

Metabolizma:

Bu preparat esas olarak metabolizma enzimi sitokrom P450 3A (CYP3A) sistemi aracılığıyla metabolize edilir.

Dolayısıyla, aynı enzim sistemiyle metabolize edilen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu preparatın kandaki düzeyinin yükselme olasılığı vardır.

Eliminasyon:

Sıçanlara %0,1 ³H-siklosporin göz damlası tek doz uygulandığında, uygulamadan sonraki 96 saat içinde verilen dozun %3,1'i idrarla, %92,1'i dışkıyla atılmıştır.

Ayrıca, safra kanalı kanülasyonu yapılmış sıçanlara %0,1 ³H- siklosporin göz damlası uygulandığında; uygulamadan sonraki 72 saat içinde verilen dozun %11,7'si safra ile, %3,3'ü idrarla ve %74,9'u (bağırsak içeriği dahil) dışkıyla atılmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenite:

Pre ve postnatal mortalite artışı, fetal ağırlıktaki azalma ve iskelet gerilikleri ile de gösterildiği üzere maternal olarak toksik dozlarda (sıçanlarda 30 mg/kg/gün ve tavşanlarda 100 mg/kg/gün) alınan siklosporin oral çözelti (USP) teratojeniktir. Bu dozlar, 60 kg'lık bir insanın her iki gözüne günde iki kez damlatılan birer damla (yaklaşık 28 mL) siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05 şeklinde önerilen günlük insan dozunun (0,001 mg/kg/gün), tamamının emildiği varsayıldığında, sırasıyla 5.000 ve 32.000 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır). Organogenez döneminde sırasıyla 17 mg/kg/gün veya 30 mg/kg/gün oral doza kadar siklosporin alan sıçanlarda veya tavşanlarda embriyofetal toksisite kanıtı gözlenmemiştir. Sıçanlardaki ve tavşanlardaki bu dozlar, önerilen günlük insan dozunun sırasıyla 3.000 ve 10.000 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır).

Gebeliğin 15. gününden, postpartum 21. güne kadar, sıçanlara uygulanan 45 mg/kg/gün siklosporinin oral yolla verilen bir dozunda, maternal toksisite ve yavrularda, postnatal mortalitede bir artış görüldü. Bu doz, dozun tamamının emildiği varsayıldığında vücut yüzey alanına göre uyarlanmış önerilen günlük insan dozunun (tüm dozun emildiği varsayıldığında vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır) 7.000 katıdır. 15 mg/kg/gün (önerilen günlük insan dozunun 2.000 katı) oral dozlarına kadar dişilerde veya yavrularda herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Karsinogenez:

Erkek ve dişi fareler ve sıçanlarda sistemik karsinogenite çalışmaları yürütülmüştür. 78 haftalık oral (diyet) fare çalışmasında, 1, 4 ve 16 mg/kg/gün dozlarında, dişilerde lenfositik lenfomaya yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir eğilim kanıtı bulunmuştur ve orta-doz erkeklerde hepatoselüler karsinomların insidansı, kontrol değerine kıyasla anlamlı oranda yüksek olmuştur.

0,5, 2 ve 8 mg/kg/gün düzeylerinde yürütülen 24-aylık oral (beslenme) sıçan çalışmasında, pankreatik adacık hücresi adenomları, düşük doz düzeyinde kontrol oranına kıyasla anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Hepatoselüler karsinomlar ve pankreatik adacık hücresi adenomları dozla ilişkili bulunmamıştır. Fare ve sıçanlardaki düşük dozlar, 60 kg'lık bir bireyin her iki gözüne günde iki kez birer damla (yaklaşık 28 mcl) %0,05 siklosporin şeklinde olan önerilen günlük insan dozunun (0,001 mg/kg/gün), tamamının emildiği varsayıldığında, yaklaşık 80 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır).

Mutajenez:

Siklosporin, Ames Testinde, V79-HGPRT Testinde, fare ve Çin hamsterlarında yapılan mikronükleus testinde, Çin hamsterı kemik iliğinde yapılan kromozom-anomalisi testlerinde, fare dominant letal tahlilinde ve tedavi alan farenin sperminde yapılan DNA-onarım testinde mutajenik/genotoksik olarak bulunmamıştır. *In vitro* ortamda insan lenfositleri kullanılarak yapılan ve siklosporin kaynaklı kardeş kromatid değişimi (SCE) indüksiyonunun analiz edildiği bir çalışmada pozitif etkiye (yani, SCE indüksiyonu) işaret edilmiştir.

Fertilitenin bozulması:

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, çiftleşme öncesi 9 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla verilen 15 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre uyarlanmış 0,001 mg/kg/gün'lük insan günlük dozunun yaklaşık 2.000 katı) siklosporinin fertilité üzerinde bir bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

Teratojenik etkiler:

300 mg/kg/gün'e kadar oral dozda siklosporin uygulanan sıçan ve tavşanlarda organogenez sırasında teratojenik etki kanıtı görülmemiştir. Sıçanlara ve tavşanlara uygulanan bu dozlar, bütün dozun emildiğini farz ederek 60 kg'lık bir kişinin (0,001 mg/kg/gün) her iki gözüne yerleştirilmiş bir damla siklosporin günlük insan dozundan yaklaşık 300.000 kat daha yüksektir.

Non-teratojenik etkiler:

Zararlı etkiler, hayvanlar için sadece toksik doz seviyeleri kullanılarak sıçanlar ve tavşanlarla yapılan üreme çalışmalarında değerlendirilmiştir. Siklosporin oral çözeltisi, toksik dozlarda (sıçanlarda 30 mg/kg/gün ve tavşanlarda 100 mg/kg/gün), embriyo ve fetüsler için toksiktir; bu durum, doğum öncesi ve sonrası mortalitede artış, fetal ağırlık azalması ve buna bağlı gecikmiş iskelet gelişimi ile kanıtlanmıştır. Bu dozlar günlük insan dozundan sırasıyla 30.000 ve 100.000 kez daha yüksektir. Sırasıyla 17 mg/kg/gün veya 30 mg/kg/gün'e kadar siklosporin oral dozları verilen sıçan ve tavşan embriyo ya da fetüslerinde organogenez sırasında hiçbir toksisite kanıtı gözlenmemiştir. Sıçan ve tavşanlara verilen bu dozlar, günlük insan dozundan sırasıyla yaklaşık 17.000 ve 30.000 kat daha fazladır. Günde 15 mg/kg/güne kadar (insan dozundan 15.000 kat daha fazla) oral dozlarda advers olay gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kastor yağı (Hint yağı)

Polisorbat 80

Karbomer 934

Gliserol

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dondurulmamalıdır.

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

Saşeler açıldıktan sonra içerisinde bulunan flakonlar 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Flakonlar tek kullanımlıktır, kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

DEPORES X, tek kullanımlık flakonlarda 0,4 mL emülsiyon olarak bulunmaktadır. Her kutuda, 3 veya 5 adet soyulabilir saşe içerisinde 10'ar adet tek kullanımlık flakon olmak üzere toplam 30 veya 50 adet tek kullanımlık flakon bulunmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2018/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ