KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZYLOTRA %0,5 + %0,3 göz damlası, süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL göz damlası;

Etkin madde:

Loteprednol etabonat (%0,5)..... 5 mg
Tobramisin (%0,3)..... 3 mg

Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür..... 0,1 mg
Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon
Beyaz-sarımsı beyaz renkte, yabancı partikül içermeyen süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZYLOTRA, bir kortikosteroidin endike olduğu ve duyarlı bakterilerin neden olduğu yüzeyel oküler bir bakteriyel enfeksiyonun gözlendiği ya da bakteriyel oküler enfeksiyon riskinin söz konusu olduğu, steroide yanıt veren inflamatuvar oküler durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenen gözün konjonktiva kesesine 4-6 saatte bir, 1 - 2 damla damlatılır. İlk 24 - 48 saat için, dozaj 1-2 saatte bir damla olacak şekilde artırılabilir. Klinik belirtilerde gözlenen iyileşmeye göre, damlatma sıklığı aşamalı olarak azaltılmalıdır. Tedavinin erkenden kesilmemesine özen gösterilmelidir.

Uygulama şekli:

Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.
Yalnızca oftalmik kullanıma yöneliktir. Tedavinin başlatılması ve 14 gün sonra tedavinin tekrarlanması, hastanın yarıklı lamba mikroskopisi ve uygun koşullarda floresein boyama gibi büyütme yöntemleriyle muayene edilmesinden sonra, bir hekim tarafından yapılmalıdır.

2 gün sonunda belirti ve semptomlarda bir iyileşme olmazsa hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Kontaminasyonu önlemek için damlalığın ucu herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir. Ağrı, kızarıklık, kaşıntı ya da inflamasyonun ortaya çıktığı veya kötüleştiği durumlarda doktora başvurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Loteprednol etabonat/tobramisin kombinasyonunun sıfır ila altı yaş arası pediyatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla iki çalışma yürütülmüştür; bunlardan birine göz kapağı inflamasyonu bulunan hastalar, diğerine blefarokonjonktivitli hastalar dahil edilmiştir.

Gözkapağı inflamasyonu çalışmasında, ılık kompresle birlikte uygulanan loteprednol etabonat/tobramisin, ılık kompresle birlikte uygulanan taşıyıcı ile eşit etkililik göstermiştir. Hastaların göz kapaklarına, 14 gün süreyle ılık kompresle birlikte loteprednol etabonat/tobramisin veya taşıyıcı tedavisi uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda da hastaların büyük çoğunluğunda göz kapağı inflamasyonunda azalma gözlenmiştir.

Blefarokonjonktivit çalışmasında loteprednol etabonat/tobramisin, taşıyıcıyla, loteprednol etabonat oftalmik süspansiyonla veya tobramisin oftalmik solüsyonla eşit etkililik göstermiştir. Tedavi grupları arasında, başlangıçtan 15. gün'e kadar blefarokonjonktivit skorlarındaki ortalama değişim açısından fark gözlenmemiştir.

Her iki çalışmada da, tedavi grupları arasında güvenlilik açısından fark saptanmamıştır.

ZYLOTRA'nın, süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır.
Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından bir fark gözlemlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar
Diğer steroid antiinfektif oftalmik kombinasyon ilaçlarda olduğu gibi, ZYLOTRA, epitelyal Herpes simpleks keratiti (dendritik keratit), vaksinya ve varisella da dahil olmak üzere kornea ve konjonktivayla ilişkili çoğu viral hastalıkta, gözün mikobakteri enfeksiyonunda ve oküler yapıların mantar hastalıklarında kontrendikedir. ZYLOTRA bu preparatın bileşenlerinden herhangi birine ve diğer kortikosteroidlere aşırı duyarlılığı olduğu bilinen ve şüphelenilen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
- Göze enjekte edilmez.

- Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı optik sinir hasarı, görme keskinliği ve görme alanında kusurlarla birlikte glokoma ve posteriyor subkapsüler katarakt oluşumuna neden olabilir. Glokom varlığında steroidler dikkatli kullanılmalıdır.
- Bazı hastalarda topikal uygulanan aminoglikozitlere karşı duyarlılık gelişebilir. Duyarlılık reaksiyonunun gözlendiği durumda ilaç bırakılmalıdır.
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı konakçı yanıtını baskılayabilir ve sekonder oküler enfeksiyon riskini artırabilir. Kornea ya da sklerada incelmeye neden olan hastalıklarda topikal steroid kullanımıyla birlikte yırtılmaların oluştuğu bilinmektedir. Gözdeki akut pürülan durumlarda, steroidler enfeksiyonu maskeleyebilir ya da mevcut enfeksiyonu artırabilirler.
- Oküler steroid kullanımı hastalığın seyrini uzatabilir ve gözdeki çeşitli viral enfeksiyonların şiddetini alevlendirebilir (Herpes simpleks de dahil olmak üzere). Herpes simpleks öyküsü olan hastaların tedavisinde kortikosteroid içeren bir ilaç kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
- Katarakt cerrahisinden sonra steroid kullanımı iyileşmeyi geciktirebilir ve blep oluşumu insidansını artırabilir.
- Yalnızca oftalmik kullanıma yöneliktir.
- Tedavinin başlatılması ve 14 gün sonra tedavinin tekrarlanması, hastanın yarıklı lamba mikroskopisi ve uygun koşullarda flüoresan boyama gibi büyütme yöntemleriyle muayene edilmesinden sonra, bir hekim tarafından yapılmalıdır.
- 2 gün sonunda belirti ve semptomlarda bir iyileşme söz konusu değilse hasta yeniden değerlendirilmelidir.
- Ürün 10 gün ya da daha fazla süreyle kullanılmış ise, zor olmasına rağmen çocuklarda ve işbirliği kurulması zor hastalarda dahi, göz içi basıncı izlenmelidir.
- Uzun süreli lokal steroid uygulamalarında, korneada mantar enfeksiyonları gelişebilir. Bir steroidin kullanılmış olduğu ya da kullanılmaya devam edildiği inatçı kornea ülserasyonlarında mantar invazyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun koşullarda mantar kültürü yapılmalıdır.
- Diğer antibiyotik preparatlarla olduğu gibi, uzamış antibiyotik kullanımı, mantarların da dahil olduğu, duyarlı olmayan bazı organizmaların üremesine neden olabilir. Süper enfeksiyonun geliştiği durumda uygun tedavi başlatılmalıdır.
- Aminoglikozid grubundan diğer antibiyotiklere çapraz duyarlılık gelişebilir; bu ürüne karşı aşırı duyarlığın gözlendiği olgularda ilacın kullanımı kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.
- ZYLOTRA kullanımı sırasında, kontaminasyonu önlemek için damlalığın ucu herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir. Ağrı, kızarıklık, kaşıntı ya da inflamasyonun ortaya çıktığı veya kötüleştiği durumlarda doktora başvurulmalıdır.
- Ürün, şişenin ilk açıldığı tarihten sonra 30 gün içinde kullanılıp atılmalıdır.
- Topikal oküler tobramisinin sistemik aminoglikozid antibiyotiklerle eş zamanlı uygulandığı durumlarda, toplam serum konsantrasyonunun izlenmesi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Bu ilaç her 1 mL'de 0,1 mg benzalkonyum klorür içerir.

- Benzalkonyum klorür göz irritasyonuna neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Uygulamadan önce kontakt lens çıkartılmalıdır ve lensi takmak için en az 15 dakika beklenmelidir. Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lensler tarafından emilebilir. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.
- Mevcut sınırlı veriye göre çocuklardaki advers olay profilinde erişkinlere nazaran farklılık bulunmamaktadır. Genel olarak, yine de, çocuklarda göz, verilen bir uyarıcıya erişkinlerdeki göze nazaran daha güçlü reaksiyon gösterir.
- Benzalkonyum klorürün göz iritasyonuna, kuru göz semptomlarına neden olduğu rapor edilmiştir ve gözyaşı filmini ve korneal yüzeyi etkileyebilmektedir. Kuru göz hastalarında ve korneanın zayıf olabileceği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar uzun dönem kullanımda izlenmelidir. Kullanımdan sonra gözde anormal his, batma veya acı hissedilirse doktora başvurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal olarak uygulanan ZYLOTRA'nın sistemik ya da oftalmik ilaçlarla etkileşimine ait herhangi bir bilgi mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi

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. Gebe kadınlarda yürütülen yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmadığından, ZYLOTRA gebelik döneminde yalnızca olası yararın fetüs üzerindeki olası riskten üstün olduğu durumda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Kortikosteroidlerin topikal oftalmik uygulamasının anne sütünde saptanabilir miktarlarda sistemik emilime neden olup olmadığı bilinmediğinden, emziren annelerde ZYLOTRA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacın araba ve araç kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ait bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak bütün oküler ilaçlar için olduğu gibi, ilaç verildiğinde geçici bir görme bulanıklığı söz konusu olursa, hastanın araba sürmeye veya makine kullanmaya başlamadan önce görmesi tekrar netleşene kadar beklemesi gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

Göz hastalıkları

Yaygın:	Oküler enjeksiyon, yüzeysel noktalı keratit, göz içi basınç artışı, yanma ve batma, aşırı duyarlılık ile göz kapağında kaşınma ve şişme, konjonktival eritemin de dahil olduğu lokalize oküler toksisite
Yaygın olmayan:	Görme bozuklukları, akıntı, kaşıntı, gözyaşı salgısı bozukluğu, fotofobi, kornea birikintileri, oküler rahatsızlık, gözkapağı bozukluğu, diğer tanımlanmamış oküler rahatsızlıklar
Seyrek:	Optik sinir hasarına ve görme keskinliği, görme alanı kusurlarına neden olabilecek göz içi basınç artışı, posterior subkapsüler katarakt oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme ve Herpes simpleks de dahil olmak üzere çeşitli patojenlerin neden olduğu sekonder oküler enfeksiyonlar ile kornea ya da skleranın inceldiği bölgede göz küresi delinmesi, göz içi basıncında artış (≥10 mmHg)
Bilinmiyor:	Sekonder enfeksiyon gelişimi, mantar enfeksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Baş ağrısı

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

ZYLOTRA ile ortaya çıkabilecek olan doz aşımının klinik belirti ve bulguları, bazı hastalarda görülen advers reaksiyonlara benzeyebilir (noktalı keratit, eritem, göz yaşarmasında artış, ödem ve göz kapağında kaşıntı).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroid ve Antienfektif
ATC Kodu: S01CA

Kortikosteroidler, çeşitli ajanlara karşı oluşan inflamatuvar yanıtı inhibe etmekte ve olasılıkla iyileşmeyi geciktirmekte ya da yavaşlatmaktadır. Söz konusu ajanlar ödemi, fibrin birikimini, kapiller dilatasyonu, lökosit göçünü, kapiller proliferasyonu, fibroblast proliferasyonunu, kolajen birikimini ve inflamasyonla ilişkili skar oluşumunu inhibe etmektedir. Etkilerini, fosfolipaz A_2'yi inhibe eden lipokortinler adlı proteinleri indükleyerek gösterdikleri düşünülmektedir. Bu proteinlerin, ortak prekürsör madde olan araşidonik asidin salınımını inhibe ederek, prostaglandinler ve lökotrienler gibi güçlü inflamasyon mediyatörlerinin biyosentezini kontrol ettikleri ileri sürülmektedir. Araşidonik asit, fosfolipaz A_2 aracılığıyla membran fosfolipidlerinden salınmaktadır. Kortikosteroidler göz içi basıncında artışa neden olabilmektedir.

Loteprednol etabonat yapısal olarak diğer kortikosteroidlere benzemektedir. Yüksek düzeyde yağda çözünür olması hücrelere penetrasyonunu artırmaktadır. Loteprednol etabonat prednizolonla ilişkili bileşiklerin yapısal modifikasyonları aracılığıyla sentezlenmektedir ve *in vivo* ve *in vitro* preklinik metabolizma çalışmalarında yoğun bir biçimde inaktif karboksilik asit metabolitlerine metabolize olmaktadır.
Antibiyotik bileşen olan tobramisin, duyarlı organizmalara karşı etki oluşturmak üzere kombinasyona dahil edilmiştir. *In vitro* çalışmalar tobramisinin aşağıdaki mikroorganizmaların duyarlı kökenlerine karşı etkin olduğunu göstermiştir: penisiline dirençli suşlar da dahil, *S.aureus* ve *S.epidermidis*'in (koagülaz pozitif ve koagülaz negatif) yer aldığı Stafilokoklar; bazı A grubu beta hemolitik suşlar, hemolitik olmayan bazı suşlar ve bazı *Streptococcus pneumoniae* suşları dahil olmak üzere Streptokoklar; *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii,* çoğu *Proteus vulgaris* suşları, *Haemophilus influenzae* ve *H.aegyptius, Moraxella lacunata, Acinetobacter calcoaceticus* ve bazı *Neisseria* türleri.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Loteprednol etabonat hümör aköze penetre olmaktadır. Sonuçlar, her bir göze birer damla %0,5'lik loteprednol etabonat oftalmik süspansiyonun iki gün boyunca günde 8 kez ya da 42 gün süreyle günde 4 kez uygulanmasını takiben elde edilmiştir. Loteprednol ve primer metabolitinin plazma düzeylerinin ölçülebilir düzeyin (1 ng/mL) altında kalmasından hareketle, %0,5 loteprednol etabonatın sistemik absorbsiyonunun çok az olduğu düşünülmektedir.

Oküler uygulanan tobramisinin sistemik emilimine ait herhangi bir veri bulunmamaktadır; ancak, oküler uygulanan ilaçlarla bir miktar sistemik emilimin olabileceği bilinmektedir.

Dağılım:
Normal gönüllülerde, loteprednol etabonat ile başlıca inaktif metaboliti Δ'kortienik asit etabonatın (PJ-91) plazma düzeylerinin, tüm örnekleme zamanlarında ölçüm limitinin (1 ng/mL) altında olduğu gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:
Loteprednol etabonatın başlıca inaktif metaboliti Δ'kortienik asit etabonat (PJ-91)

Eliminasyon:
Loteprednol etabonat/tobramisin kombinasyonunun sistemik emilimi sınırlı olduğundan, topikal kullanım için eliminasyon verisi bildirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Loteprednol ve tobramisinin karsinojenik potansiyelinin değerlendirilebileceği uzun süreli deney hayvanı çalışması bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi çalışmalarında embriyotoksik ve teratojenik etkiler tavşanlarda maksimum günlük klinik dozun 35 katı oral dozlarda (gecikmiş kemikleşme, meningosel insidansında artış, anormal sol karotis arter ve ekstremite fleksürü), sıçanlarda ise (fötal vücut ağırlığı ve iskelet kemikleşmesinde gerileme, innominate arter eksikliği, yarık damak ve umbilikal herni) maksimum günlük klinik dozun 60 katı oral dozlarda gözlemlenmiştir.
Tavşanlardaki akut ve çoklu dozlu oküler çalışmalarda hafif oküler irritasyon gözlenmiştir.
Preklinik etkiler klinik kullanımla çok fazla ilişkili olmayan ve insanlardaki maksimum maruziyeti yeterince aştığı kabul edilen maruziyet durumlarında gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Gliserin
Tiloksapol
Benzalkonyum klorür
Povidon
Disodyum edetat
Sülfürik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları yapılmamış olduğu için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
24 ay.

Şişe bir kez açıldıktan sonra ilaç 30 gün içerisinde kullanılmalıdır. Bu süre içerisinde ilaç 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
ZYLOTRA 5 mL'lik süspansiyon içeren opak, beyaz renkli, damlalıklı, düşük yoğunluklu polietilen şişe ve çevirmeli beyaz kapaktan oluşan ambalaj içerisinde 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2022/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 14.01.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ