KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPORES FREE %0,05 göz damlası, emülsiyon
Steril, koruyucu içermez.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL'de;
Etkin madde:
Siklosporin 0,5 mg

Yardımcı madde(ler):
Kastor yağı 12,5 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, emülsiyon
Koruyucu içermeyen, beyaz renkli homojen, faz ayrımı olmayan opak emülsiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Keratokonjonktivitis sikka ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda gözyaşı yapımının artırılmasında endikedir. Başka bir topikal anti-inflamatuvar ilaç ya da punktal tıkaç kullanan hastalarda gözyaşı yapımında artış görülmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen dozaj, her bir göze yaklaşık 12 saat arayla günde 2 kez 1 damla DEPORES FREE damlatılmasıdır.

Uygulama şekli:
Göze damlatılarak uygulanır. İyice karıştığından emin olmak için kullanmadan önce homojen, beyaz, opak emülsiyon elde etmek için, şişe birkaç kez ters çevrilmelidir. Damlalık ucunun ve çözeltinin kontamine olmasını ve göz yaralanmasını önlemek için, şişenin damlalık ucunun göze, göz kapaklarına, çevresine veya başka yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığı sürece şişe sıkı bir şekilde kapalı tutulmalıdır.

DEPORES FREE suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır.



- DEPORES FREE şekil 1 ve 2'de görüldüğü gibi ambalajlanmıştır.
- Kapağı çevirerek açılmalıdır (şekil 3).
- Baş arkaya doğru eğilmeli, yukarı doğru bakılmalı ve alt göz kapağı aşağıya doğru çekilmelidir (şekil 4).
- Şişe damlalığın ucu aşağıya gelecek şekilde tutulmalı ve alt göz kapağı içine 1 damla damlatılmalıdır (şekil 4).

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

Pediyatrik popülasyon:
Siklosporinin etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda belirlenmemiştir .

Geriyatrik popülasyon:
Siklosporinin etkililik 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 perioküler malignitelerde veya premalign durumlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
DEPORES FREE sadece oftalmik kullanım içindir.

Emülsiyonun kontamine olmasını önlemek için, şişenin ucu göze ya da herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir.
Gözün zarar görmesini önlemek için şişenin ucu göze temas ettirilmemelidir.

Glokomu olan hastaların tedavisinde siklosporin ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

DEPORES FREE gözyaşı sekresyonunu azalttığı bilinen beta-blokörlerle bir arada kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.

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

Siklosporin herpes keratit hikayesi olan hastalarda incelenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DEPORES FREE, 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 FREE uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir.

Siklosporinin etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

Siklosporinin etkililik ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

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 FREE'nin uzun yıllar kullanıldığı durumlarda en az 6 ayda bir).

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

DEPORES FREE, kastor yağı içermektedir. Deri reaksiyonlarına neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlar ile ilgili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

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 FREE 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 sistemik 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 FREE gebelerde açıkça gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

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 FREE 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 FREE'nin 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 düzelene kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası deneyimde siklosporin ile bildirilmiştir.

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

Göz hastalıkları

Çok yaygın:	Gözde yanma
Yaygın:	Konjunktival hiperemi, oküler akıntı, epifora (göz yaşarması), gözde ağrı, yabancı cisim hissi, kaşıntı, batma ve görme bozukluğu (sıklıkla bulanık görme), gözde iritasyon
Yaygın olmayan:	Keratit, göz kapaklarında eritem, herpes simpleks keratit

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası süreçte siklosporin 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 yüzeyel yaralanması (uygulama sırasında flakon ucunun göze değmesi sonucu) bulunmaktadır.

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

Siklosporinin 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: Oftalmolojikler, diğer oftalmolojikler
ATC Kodu: S01XA18

DEPORES FREE (siklosporin oftalmik emülsiyon), anti-inflamatuvar etkilere sahip topikal bir immünomodülatör olan siklosporin içermektedir.

Siklosporin (siklosporin A olarak da bilinmektedir), immünosupresan özellikleri olan bir siklik polipeptit immünmodülatördür. 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-hücresi 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 fosfatazı 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.
Orta ila şiddetli keratokonjonktivit sikkası olan yaklaşık 1.200 hasta üzerinde, dört adet çok merkezli, randomize, yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05, oküler inflamasyon nedeniyle gözyaşı üretiminin baskılandığı varsayılan hastalarda, altı ayda taşıyıcıya kıyasla 10 mm'lik Schirmer testinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterilmiştir. Bu etki, siklosporin oftalmik emülsiyonun yaklaşık %15'inde, %0,05 ile tedavi edilen hastalarda ve taşıyıcı ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde görülmüştür. Halihazırda topikal anti-inflamatuvar ilaçlar veya punktal tıkaçlar kullanan hastalarda artan gözyaşı üretimi görülmemiştir.

%0,05'lik siklosporin oftalmik emülsiyon uygulamasının ardından bakteriyel veya fungal oküler enfeksiyonlarda artış bildirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Göze uygulanan siklosporin sonrasında kandaki siklosporin A konsantrasyonları spesifik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektrometri deneyi ile ölçülmüştür. İnsanda, siklosporin %0,05'in günde iki kez 12 ay süreyle topikal olarak uygulanmasından sonra, siklosporinin kan konsantrasyonlarının 0,1 ng/mL'lik saptama sınırının altında olduğu

bulunmuştur. Siklosporin %0,05 oftalmik emülsiyonun 12 aylık tedavisi sırasında kanda herhangi bir ilaç birikimi saptanmamıştır.

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

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'lik bir insanın her iki gözüne günde iki kez damlatılan birer damla (yaklaşık 28 mcL) 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.

Karsinojenez:

Erkek ve dişi fareler ve sıçanlarda sistemik karsinojenite 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'lik 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 hamsteri 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 fertilite üzerinde bir bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Kastor yağı (Hint yağı)
Polisorbat 80
Karbomer
Gliserol
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü
24 ay
Şişe ilk kez açıldıktan sonra ürün 90 gün içerisinde kullanılmalıdır. Bu süre içerisinde ürün 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
DEPORES FREE'nin ambalaj malzemesi olarak opak beyaz, düşük yoğunluklu polietilen şişe ve damlalıklı, çevirmeli beyaz kapak kullanılmaktadır. Karton kutu içerisinde 5,5 mL emülsiyon içeren 1 adet şişe ve kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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.
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

2022/125

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ