KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESTASİS® %0.05 göz damlası, emülsiyon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her ml'de etken madde olarak 0,5 mg (%0,05) siklosporin içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oftalmik emülsiyon
Beyaz, şeffaf olmayan hafif yarı saydam, uniform emülsiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Keratokonjunktivitis 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 RESTASİS® oftalmik emülsiyon damlatılmasıdır.

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır. Kullanmadan önce homojen, beyaz, opak bir emülsiyon elde etmek için, flakon birkaç kez ters çevrilmelidir. RESTASİS® suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır. Kullandıktan hemen sonra flakon atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
RESTASİS®'in etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
RESTASİS®'in 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 peri oküler malignitelerde veya premalign durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RESTASİS® 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 Restasis ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

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

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

RESTASİS® oftalmik emülsiyon oküler herpes hikayesi olan hastalarda incelenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

RESTASİS®, 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. RESTASİS® oftalmik emülsiyon uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir. Kontakt lens kullanan hastalar üzerinde çalışılmamıştır. Şiddetli keratiti olan hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.

RESTASİS®'in etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

RESTASİS®'in etkililik ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

RESTASİS® 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. Restasis'in uzun yıllar kullanıldığı durumlarda en az 6 ayda bir).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RESTASİS® suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır. RESTASİS®'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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda RESTASİS® kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda RESTASİS® 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.

Restasis gerekli olmadıkça gebelik döneminde 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 Restasis 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

RESTASİS® 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

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,Görme bozukluğu (sıklıkla bulanık görme), Gözde iritasyon

Yaygın olmayan : Keratit, Göz kapaklarında eritem, Herpes simpleks keratit

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 Konjuktival 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 RESTASİS® 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

RESTASİS®'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 oftalmolojik ilaçlar
ATC Kodu: S01XA18

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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Göze uygulanan RESTASİS® sonrasında kandaki siklosporin A konsantrasyonları spesifik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektrometri deneyi ile ölçülmüştür. İnsanda, RESTASİS® %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. RESTASİS® %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 RESTASİS® 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. *İn 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

Gliserol
Hintyağı
Polisorbat 80

Karbomer kopolimer Tip A
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15-25ºC arasında oda sıcaklığında saklayınız.
Tek kullanımlık flakonlarda bulunan ilaç, bir ya da iki göz için kullanılmak üzere açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır ve flakonda kalan kısım uygulamadan hemen sonra atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RESTASİS® %0,05 oftalmik emülsiyon; 0,9 ml'lik tek kullanımlık LDPE flakonda 0,4 ml olarak bulunmaktadır. Her kutuda tek kullanımlık 30 flakon bulunmaktadır. Kutu, yırtılarak açılan alüminyum folyo ile kapatılmış polipropilen bir tabla ve baskılı polistiren üst kapaktan oluşur.

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

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir/İstanbul

Tel: (0216) 633 23 00
Faks: (0216) 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

130/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ