KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİFAGRES %5 göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tek dozluk flakon (0,2 mL) etkin madde olarak 10 mg lifitegrast içerir.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti
Gözle görülür partikül içermeyen, berrak, renksiz ila hafif kahverengimsi sarı izotonik çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LİFAGRES %5 göz damlası, çözelti, kuru göz hastalığının (KGH) belirti ve semptomlarının tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Tek kullanımlık flakon kullanarak her göze günde iki kez (yaklaşık 12 saat arayla) birer damla LİFAGRES damlatılır.

Uygulama şekli:
Göze damlatılarak uygulanır.

Kontakt lensler, LİFAGRES uygulamasından önce çıkarılmalıdır ve uygulamadan 15 dakika sonra tekrar takılabilir.

LİFAGRES tek kullanımlık flakonun ucunun göze veya başka herhangi bir yüzeye değmesine izin verilmemelidir.

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

Pediyatrik popülasyon:
LİFAGRES'in 17 yaşın altındaki pediatrik hastalarda güvenlik ve etkililik belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
LİFAGRES'in etkililiği ve güvenliliği genç yetişkin ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar
LİFAGRES, lifitegrasta veya formülasyondaki diğer bileşenlerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Tek kullanımlık flakon uygulandıktan hemen sonra atılmalıdır.

Hastalar kontakt lens kullanıyorlarsa LİFAGRES kullanmadan önce lenslerini çıkarmalıdır. Kontakt lensler uygulamadan 15 dakika sonra tekrar takılabilir.

Kontaminasyondan korunmak için uygulamadan sonra çözelti artsa bile kullanılmış flakon atılmalıdır.

Başka bir göz damlası kullanılıyorsa LİFAGRES dikkatli kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Veri mevcut değil.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanım ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Lifitegrastın hamile kadınlarda kullanımında ilaçla ilişkili riskleri bildirmek için herhangi bir veri bulunmamaktadır. RHOD (önerilen insan oftalmik dozu)'da lifitegrastın oküler uygulamasını takiben insanın sistemik lifitegrast maruziyeti düşük olduğundan, hayvan bulgularının insanlarda gebelik sırasında lifitegrast kullanım riskine uygulanabilirliği belirsizdir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalısmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelisim /veveya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelisim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Lifitegrast gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsan sütünde lifitegrast bulunup bulunmayacağı, emzirilen bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Bununla birlikte, oküler uygulamadan lifitegrasta sistemik maruziyet düşüktür. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları, annenin lifitegrasta olan klinik ihtiyacı ve lifitegrastın emzirdiği çocuk üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri ile birlikte dikkate alınmalıdır.

Lifitegrastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Lifitegrastın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde arastırılmamıstır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LİFAGRES tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına iliskin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve LİFAGRES tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
30 mg/kg/gün'e kadar I.V. dozlarda uygulanan lifitegrast tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık ve üreme performansı üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
LİFAGRES damlatma sırasında geçici bulanık görmeye neden olabilir. Hastalara görme bulanıklığı yaşarsa, görmeleri düzelene kadar araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

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).

Klinik deneyler çok değişken koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik deneylerinde gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik deneylerindeki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

KGH'nin lifitegrast oftalmik solüsyonla yürütülen beş klinik çalışmasında, 1401 hasta en az bir doz lifitegrast almıştır (1287'si %5 lifitegrast aldı). Hastaların çoğunda (%84) 3 aydan daha az veya buna eşit tedavi maruziyeti olmuştur. Yüz yetmiş hasta yaklaşık 12 ay boyunca lifitegrasta maruz kalmıştır. Tedavi edilen hastaların çoğunluğu kadındır (%77).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Sinüzit

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın :Tat alma bozukluğu
Yaygın :Baş ağrısı

Göz hastalıkları
Çok yaygın :Görme keskinliğinde azalma
Yaygın :Bulanık görme, konjonktival hiperemi, gözde irritasyon, lakrimasyon artışı, oküler akıntı, oküler kaşıntı, göz rahatsızlığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın :Damlatma bölgesinde irritasyon

Pazarlama sonrası deneyim
Lifitegrastın onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki yan etkiler tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor :Anafilaktik reaksiyon, faringeal ödem, dilde şişme, ürtiker, alerjik konjonktivit, anjiyoödem ve alerjik dermatit, bronkospazm, solunum sıkıntısı, dispne içeren alerjik reaksiyonlar

Göz hastalıkları
Bilinmiyor :Gözde şişme ve kızarıklık

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Lifitegrast alan hastalarda doz aşımı ile ilgili bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Diğer oftalmolojikler
ATC Kodu: S01XA25

Etki mekanizması

Lifitegrast, lökositlerde bulunan bir hücre yüzey proteini olan integrin LFA-1'e bağlanır ve LFA-1'in aynı kökenli ligandı hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşimini bloke eder. ICAM-1, KGH'de kornea ve konjunktival dokularda aşırı eksprese edilebilir. LFA-1/ICAM-1 etkileşimi, T hücresi aktivasyonu ve hedef dokulara göç ile sonuçlanan bir immünolojik sinapsın oluşumuna katkıda bulunabilir. *In vitro* çalışmalar, lifitegrastın bir insan T-hücre hattında T-hücresinin ICAM-1'e yapışmasını engelleyebileceğini ve insan periferal kan mononükleer hücrelerinde enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını önleyebileceğini göstermiştir. KGH'de lifitegrastın tam etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar

KGH tedavisi için lifitegrastın güvenliliği ve etkililiği, 12 haftalık, randomize, çok merkezli, çift maskeli, taşıyıcı kontrollü dört çalışmada toplam 1181 hastada (1067'si %5 lifitegrast alan) değerlendirilmiştir. Hastalar 1:1 oranında lifitegrast veya araca (plasebo) randomize edilmiş ve günde iki kez dozlanmıştır. Çalışmalar sırasında suni gözyaşı kullanımına izin verilmemiştir. Ortalama yaş 59'dur (dağılım, 19-97 yaş). Hastaların çoğunluğu kadındır (%76). Kayıt kriterleri, başlangıçta minimal belirtileri (örn., korneal floresein boyama ve anestezi uygulanmamış schirmer gözyaşı testi) ve semptomları (örn., Göz Kuruluğu Skoru (GKS) ve Oküler Rahatsızlık Skoru) şiddet skorlarını içermiştir.

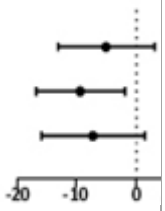
Kuru göz hastalığının semptomları üzerine etkileri

Göz kuruluğu skoru, her çalışma ziyaretinde görsel bir analog skala (0 = rahatsızlık yok, 100 = azami rahatsızlık) kullanılarak hastalar tarafından derecelendirilmiştir. Ortalama temel GKS 40 ile 70 arasındadır. 42. gün ve 84. gündeki tüm çalışmalarda GKS'de lifitegrast lehine daha büyük bir düşüş gözlenmiştir (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: Kuru göz hastalığı olan hastalarda yapılan 12 haftalık çalışmalarda göz kuruluğu skorunda başlangıca göre ortalama değişim (sd) ve tedavi farkı (lifitegrast – taşıyıcı)

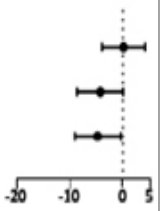
Çalışma 1

Vizit	Taşıyıcı (N=58)	Lifitegrast (N=58)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	51,8 (23,55)	51,6 (24,69)		
Gün 14	-3,9 (25,46)	-8,9 (21,72)	-5,1 (-13,1, 3)	
Gün 42	-7,9 (19,6)	-17,3 (24,96)	-9,4 (-17, -1,9)	
Gün 84	-7,2 (25,29)	-14,4 (25,36)	-7,3 (-16,1, 1,4)	



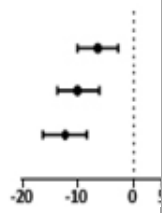
Çalışma 2

Vizit	Taşıyıcı (N=295)	Lifitegrast (N=293)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	41,6 (29,69)	40,2 (28,64)		
Gün 14	-7,5 (29,01)	-6,7 (27,36)	0,1 (-3,9, 4,1)	
Gün 42	-9,1 (30,03)	-12,6 (30,71)	-4,2 (-8,5, 0)	
Gün 84	-11,2 (28,78)	-15,2 (31,48)	-4,7 (-8,9, -0,4)	



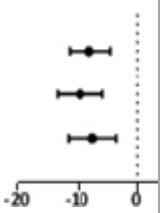
Çalışma 3

Vizit	Taşıyıcı (N=360)	Lifitegrast (N=358)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	69,2 (16,76)	69,7 (16,95)		
Gün 14	-13,1 (24,04)	-19,7 (26,49)	-6,4 (-10, -2,8)	
Gün 42	-18,2 (26,51)	-28,3 (27,69)	-10 (-13,8; -6,1)	
Gün 84	-22,8 (28,6)	-35,3 (28,4)	-12,3 (-16,4; -8,3)	



Çalışma 4

Vizit	Taşıyıcı (N=356)	Lifitegrast (N=355)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	69 (17,08)	68,3 (16,88)		
Gün 14	-14,9 (22,35)	-22,7 (25,41)	-8 (-11,4; -4,5)	
Gün 42	-23,7 (25,98)	-33 (27,46)	-9,6 (-13,4; -5,8)	
Gün 84	-30,5 (28,03)	-37,7 (28,91)	-7,5 (-11,6; -3,5)	



[1] Çalışma 1'deki başlangıç değeri için ayarlanmış kovaryans analizi (ANCOVA) modeline ve Çalışma 2-4'teki başlangıç değeri ve randomizasyon katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış ANCOVA modeline dayanmaktadır. Tüm randomize ve tedavi edilen hastalar analize dahil edilmiş ve eksik veriler mevcut olan son veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma 1'de, lifitegrast ile tedavi edilen ve başlangıç değeri olmayan bir kişi analizin dışında bırakılmıştır.

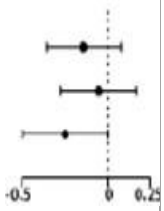
Kuru göz hastalığı belirtileri üzerindeki etkileri

Alt fluoresan kornea boyama skoru (ICSS) (0 = boyama yok, 1 = az sayıda/nadir punktat lezyonlar, 2 = ayrık ve sayılabilir lezyonlar, 3 = sayılamayacak kadar çok sayıda ancak birleşmeyen lezyonlar, 4 = birleşen) her çalışma ziyaretinde kaydedilmiştir. Ortalama temel ICSS, Çalışma 1 ve 2'de yaklaşık 1,8 ve Çalışma 3 ve 4'te 2,4'tür. 84. günde, dört çalışmanın üçünde ICSS'de lifitegrast lehine daha büyük bir azalma gözlenmiştir (bkz. Şekil 2).

Şekil 2: Kuru göz hastalığı olan hastalarda 12 haftalık çalışmalarda alt kornea boyama skorunda başlangıca göre ortalama değişim (sd) ve tedavi farkı (lifitegrast – taşıyıcı)

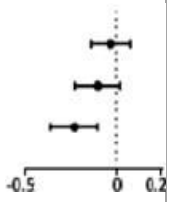
Çalışma 1

Vizit	Taşıyıcı (N=58)	Lifitegrast (N=58)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	1,65 (0,513)	1,77 (0,515)		
Gün 14	0,24 (0,709)	0,06 (0,522)	-0,14 (-0,36; 0,08)	
Gün 42	0,19 (0,694)	0,08 (0,591)	-0,05 (-0,28; 0,17)	
Gün 84	0,38 (0,785)	0,04 (0,745)	-0,25 (0,5; 0)	



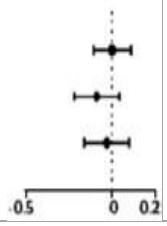
Çalışma 2

Vizit	Taşıyıcı (N=295)	Lifitegrast (N=293)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	1,81 (0,599)	1,84 (0,597)		
Gün 14	0,08 (0,771)	0,04 (0,734)	-0,03 (-0,14; 0,08)	
Gün 42	-0,02 (0,893)	-0,14 (0,861)	-0,1 (-0,23; 0,02)	
Gün 84	0,17 (0,819)	-0,07 (0,868)	-0,23 (-0,36; -0,1)	



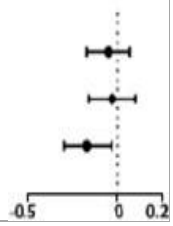
Çalışma 3

Vizit	Taşıyıcı (N=360)	Lifitegrast (N=358)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	2,4 (0,722)	2,39 (0,763)		
Gün 14	-0,48 (0,798)	-0,48 (0,802)	0 (-0,11; 0,11)	
Gün 42	-0,6 (0,899)	-0,69 (0,918)	-0,09 (0,22; 0,04)	
Gün 84	-0,71 (0,943)	-0,73 (0,926)	-0,03 (-0,16; -0,1)	



Çalışma 4

Vizit	Taşıyıcı (N=356)	Lifitegrast (N=355)	Fark [1] (95%CI)	←Lifitegrast lehine
Başlangıç	2,46 (0,746)	2,46 (0,681)		
Gün 14	-0,44 (0,775)	-0,49 (0,914)	-0,05 (-0,17; 0,07)	
Gün 42	-0,66 (0,927)	-0,69 (0,941)	-0,03 (-0,16; -0,1)	
Gün 84	-0,63 (0,911)	-0,8 (0,939)	-0,17 (-0,3; -0,03)	



[1] Çalışma 1'deki başlangıç değeri için ayarlanan ANCOVA modeline ve Çalışma 2-4'teki başlangıç değeri ve randomizasyon katmanlaştırma faktörleri için ayarlanan ANCOVA modeline dayalıdır. Tüm randomize ve tedavi edilen hastalar analize dahil edilmiştir ve eksik veriler mevcut olan son veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma 2'de, belirlenmiş bir çalışma gözü olmayan, taşıyıcı ile tedavi edilen bir gönüllü, analizin dışında bırakılmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bir Faz 3 çalışmasına kayıtlı KGH hastalarının bir alt grubunda (n = 47), lifitegrastın doz öncesi (çukur) plazma konsantrasyonları, lifitegrast ile 180 ve 360 günlük topikal oküler dozlamadan (günde iki kez bir damla) sonra ölçülmüştür. 47 hastanın toplam dokuzunda (%19) 0,5 ng/mL'nin (tahlil kantitasyonunun alt sınırı) üzerinde plazma lifitegrast çukur konsantrasyonları vardır. Ölçülebilen çukur plazma konsantrasyonları, 0,55 ng/mL ila 3,74 ng/mL aralığındadır.

<u>Emilim:</u>

Gözyaşı: 10 gün boyunca günde iki kez klinik olarak uygulandığında, %5 lifitegrast için gözyaşı farmakokinetik parametreleri şöyledir: C_{maks} = 91.413 ± 43.308 ng/mL, $EAA_{0\text{-}8saat}$ = 127.697 ±

66.418 ng·sa/mL ve T_{maks} 0,44 ± 0,22 saat. Günde iki kez ve günde 3 kez lifitegrast uygulaması sırasında gözyaşında lifitegrast birikimi olmamıştır.

Plazma: Klinik çalışmalarda, 10 gün boyunca günde iki kez uygulandığında, lifitegrast %5 çözeltisi ortalama 0,09 ± 0,01 saatlik (yaklaşık 5,4 dakika) bir ortalama T_{maks} hızla plazmaya emilir. Lifitegrast ayrıca plazmadan hızla elimine edilir ve lifitegrast konsantrasyonları tipik olarak uygulamadan sonra yalnızca 30 dakikaya kadar ölçülebilir. 10 gün boyunca günde iki kez uygulandığında, lifitegrasta sistemik maruziyet C_{maks}=1,70 ± 1,36 ng/mL ve $EAA_{0\text{-}8saat}$ = 0,69 ± 0,47 ng·sa/mL ile düşüktür; bu nedenle lifitegrast dağılım yarı ömrü ($t_{½}$) doğru olarak belirlenemez. Genel plazma farmakokinetik profili, 10 gün boyunca günde iki kez uygulandığında sistemik lifitegrast birikimi göstermemiştir.

Dağılım:
Sıçanlara, köpeklere veya tavşanlara topikal oküler uygulamayı takiben, lifitegrast, ön oküler dokularda, etki bölgesinde yüksek düzeyde maruz kalma ve arka segmente sınırlı dağılımla göze emilmiştir. Topikal uygulamayı takiben sistemik maruziyetin sınırlı olduğu bulunmuştur. Lifitegrast, insan serum albüminine yüksek oranda bağlanır (ortalama %94,8 ila %97,6). Melanine bağlanma *in vitro* olarak orta düzeydedir (ortalama %35,2-60,4 bağlanma); bununla birlikte pigmentli ve albino sıçanlarda [^{14}C]-lifitegrastın doku dağılımı karşılaştırılabilir, bu da lifitegrastın tercihen melanine bağlanmadığını gösterir.

Biyotransformasyon:
Sıçan, köpek, maymun ve insan hepatositlerinde yapılan bir *in vitro* ^{14}C-lifitegrast metabolik çalışması, lifitegrastın türler arasında minimal CYP aracılı metabolitlere dönüşümle metabolik olarak stabil olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde [^{14}C]-lifitegrastın I.V. veya oküler uygulamasını takiben plazma, idrar ve fekal homojenat havuzlanmış örneklerinden hiçbir metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:
Klinik dışı çalışmalarda, ilacın büyük bir kısmı fekal yolla değişmeden atılır. Oküler uygulamayı takiben ana atılım yolu, dozdan 168 saat sonraya kadar uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %60'ını oluşturan dışkı yoluyla olmuştur. İdrar atılımı, uygulanan radyoaktivitenin %2'sine kadar sorumludur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Hamilelik risk özeti:
Lifitegrastın hamile kadınlarda kullanımında ilaçla ilişkili riskleri bildirmek için herhangi bir veri bulunmamaktadır. Prematüreden gebeliğin 17. gününe kadar gebe sıçanlara intravenöz (IV) lifitegrast uygulaması, klinik olarak ilgili sistemik maruziyetlerde teratojenisite oluşturmamıştır. Organogenez sırasında hamile tavşanlara intravenöz lifitegrast uygulaması, test edilen en düşük doz olan 3 mg/kg/gün'de omfalosel insidansında artışa neden olmuştur. Eğri altındaki alan (EAA) düzeyine göre önerilen insan oftalmik dozunda [RHOD] insan plazma maruziyetinin 400 katı. RHOD'da lifitegrastın oküler uygulamasını takiben insanın

sistemik lifitegrast maruziyeti düşük olduğundan, hayvan bulgularının insanlarda gebelik sırasında lifitegrast kullanım riskine uygulanabilirliği belirsizdir.

Hayvan çalışmaları:
Prematüreden gestasyonun 17. gününe kadar sıçanlara günlük I.V. enjeksiyonla uygulanan Lifitegrast, ortalama preimplantasyon kaybında artışa ve 30 mg/kg/gün dozunda birkaç minör iskelet anomalisi insidansında artışa neden olmuştur (EAA'ya göre RHOD'daki insan plazma maruziyetinin 5400 katı). Sıçanlarda 10 mg/kg/gün'de teratojenisite gözlenmemiştir (EAA'ya dayalı olarak RHOD'da insan plazma maruziyetinin 460 katı). Tavşanda, test edilen en düşük doz olan 3 mg/kg/gün (EAA'ya göre RHOD'daki insan plazma maruziyetinin 400 katı), gebeliğin 7. gebelik gününden 19. gebelik gününe kadar günlük I.V. enjeksiyonla uygulandığında omfalosel insidansında artış gözlenmiştir. Tavşanda fetal yan etki gözlemlenmeyen bir yan etki düzeyi (NOAEL) tanımlanmamıştır.

Karsinogenez:
Lifitegrastın kanserojen potansiyelini belirlemek için hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Mutagenez:
Lifitegrast, *in vitro* Ames testinde mutajenik değildir. Lifitegrast, *in vivo* fare mikronükleus tahlilinde klastojenik değildir. Memeli hücreleri (Çin hamsteri yumurtalık hücreleri) kullanılarak yapılan bir *in vitro* kromozomal aberasyon testinde, lifitegrast test edilen en yüksek konsantrasyonda metabolik aktivasyon olmadan pozitiftir.

Fertilite bozulması:
30 mg/kg/gün'e kadar I.V. dozlarda uygulanan lifitegrast (lifitegrast oftalmik solüsyonun RHOD'daki insan plazma maruziyetinin 5400 katı), tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık ve üreme performansı üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Dibazik sodyum fosfat (susuz)
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Kullanılmamış flakonu ışıktan korumak için saşe içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Ürünümüzde primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf düşük yoğunluklu polietilen tek-dozluk flakonlar ve soyulabilir saşeler kullanılmaktadır. Her kutuda 12 adet soyulabilir saşe ve her saşe içerisinde 5'er 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
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Saba İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)
2026/249

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 13.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ