

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BESIVANCE % 0.6 oftalmik süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml’de

Etkin madde

6 mg besifloksasin’e eşdeğer 6,63 mg besifloksasin hidroklorür

Yardımcı maddeler

Koruyucu olarak Benzalkonyum Klorür (% 0.01)

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oftalmik süspansiyon

Beyazımsı – hafif sarı, opak süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BESIVANCE aşağıda listesi verilen bakterilerin hassas suşlarından kaynaklanan bakteriyel konjonktivitinin tedavisinde endikedir.

*Aerococcus viridans**

CDC coryneform grup G

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum**

*Corynebacterium striatum**

Haemophilus influenzae

*Moraxella catarrhalis**

*Moraxella lacunata**

*Pseudomonas aeruginosa**

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

*Staphylococcus hominis**

*Staphylococcus lugdunensis**

*Staphylococcus warneri**

Streptococcus mitis grubu

Streptococcus oralis

Streptococcus pneumoniae

*Streptococcus salivarius**

*Bu organizmalar için etkililik 10 enfeksiyondan daha az sayıda çalışılmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş göz(ler)e 7 gün boyunca , günde 3 kez, 4-12 saat ara ile 1 damla damlatınız.

Uygulama şekli:

Kapalı şişeyi ters çevirerek kuvvetle çalkalayınız.

Şişe ters durumda iken kapağını çıkartınız. Başınızı arkaya atınız, şişeyi ters şekilde iken hafifçe sıkarak etkilenmiş göz(ler)e bir damla damlatınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Bildirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Bir yaştan altındaki bebeklerde besifloksasinin etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Bir ve üzerindeki yaştaki çocuklarda besifloksasin oftalmik süspansiyonun bakteriyel konjonktivitte etkililiği kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. (Bkz. Klinik Çalışmalar)

Bazı kinolonların immatür hayvanlarda artropatiye neden olduğu gösterildiği halde, kinolonların oftalmik uygulamalarının ağırlık taşıyan eklemler üzerinde etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

İlacın etkililik ve güvenliliğinde genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık gözlemlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BESIVANCE,

- besifloksasin ve içerdiği diğer yardımcı maddelere hassasiyeti olan hastalarda,
- diğer kinolonlara hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Sadece topikal kullanım içindir.

GÖZ İÇİNE ENJEKTE EDİLMEZ.

BESIVANCE sadece topikal oftalmik uygulama içindir ve subkonjonktival olarak enjekte edilmemelidir, gözün ön kamarasına direkt olarak uygulanmamalıdır.

- Uzun süreli kullanımda dirençli organizmaların üremesi

Diğer antiinfektiflerde olduğu gibi BESIVANCE'ın uzun süreli kullanımı mantarların da dahil olduğu hassas olmayan organizmaların fazla üremesine neden olabilir. Süperenfeksiyonun olduğu durumlarda kullanım sonlandırılır ve alternatif tedaviye başlanır. Klinik olarak uygun olduğu durumlarda hasta yarıklı lamba, biyomikroskopi ve uygun olduğu durumlarda floressein boyama gibi magnifikasyon yardımı ile muayene edilmelidir.

- **Kontak lens kullanımından kaçınılması**
Hastalar, bakteriyel konjonktivit belirtilerinin olduğu veya besifloksasin oftalmik süspansiyon tedavisi sırasında kontakt lens kullanmamalıdır.
- **Kontaminasyondan kaçınma**
Hastalar, uygulamadan önce ellerini dikkatle yıkamaları ve aplikatör ucunun gözler, parmaklar veya farklı bir kaynakla temas ederek kirletilmemesi konusunda uyarılmalıdır.
- **Anafilaksi ve aşırı duyarlılık**
Her ne kadar BESIVANCE sistemik olarak uygulanmak için geliştirilmemiş olsa da, sistemik uygulanan kinolonlar, tek bir dozu bile takiben aşırı hassasiyet reaksiyonları ile ilişkilendirilebilir. Hastalara döküntü veya alerjik reaksiyonlar ile ilk karşılaştıkları anda ilacı kullanmayı hemen sonlandırmaları ve doktorlarına danışmaları önerilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

BESIVANCE ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Eğer birden fazla topikal oftalmik tıbbi ürün kullanılacaksa uygulamalar arasında en az 15 dakika olmasına dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda BESIVANCE kullanımı ve/veya BESIVANCE kullanan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliği ile ilgili bilgi mevcut değildir.

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.

1000mg/kg/gün e kadar sıçan yavrularında uygulanan oral dozlarda besifloksasin, maternal toksisite (kilo alımında ve gıda alımında azalma) ile ilişkili olsa da, embriyo fetal gelişimde viseral veya iskelet malformasyonu ile ilişkili bulunmamıştır.

Post-implantasyon kaybında artma, fetal vücut ağırlığında azalma ve fetal ossifikasyonda azalma gözlenmiştir. Gebe veya doğurmuş farelerde bu dozda Cmax yaklaşık 20 mcg/mL idi, bu değer insanlarda ölçülen ortalama plazma konsantrasyonundan 45,000 kat yüksekti. Bu embriyofetal gelişim çalışmasında NOAEL (No Observed Adverse Effect Level- Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz) 100mg/kg/gündür (Cmax, 5 mcg/mL, insanlarda ölçülen ortalama plazma konsantrasyonundan 11,000 kat yüksek).

Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında fetal ve maternal toksisite için NOAEL 100 mg/kg/gündür. 1000 mg/kg/gün dozda sıçan yavruları kontrol grubundan daha az ağırlıklı idi ve

neonatal sağkalım oranları daha düşüktür. Her ne kadar bu doz grubunda sağ kalan ve maturiteye erişen yavrular aktivite, öğrenme ve hatırlamanın da dahil olduğu davranışsal eksiklikler göstermemiş olsalar ve üreme kapasiteleri normal görünse de gelişimsel işaretleri ve cinsel olgunluğa erişimleri gecikme göstermiştir.

Hamile kadınlarda yeterli, kontrollü çalışmalar bulunmadığı için BESIVANCE hamilelik döneminde, beklenen fayda ve fetusa potansiyel risk değerlendirmesi yapılarak uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Besifloksasin anne sütünde ölçülmediği halde süttten atıldığı varsayılabilir. Emziren annelere BESIVANCE verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçanlarda yapılan üreme ve erken embriyonik gelişim çalışmasında besifloksasin 500mg/kg/gün dozunda, erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir. Bu doz, insanlarda önerilen günlük oftalmik dozun 10.000 katından fazladır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tüm göz damlaları ile olduğu gibi, hastalar ilaç uygulanan gözde geçici bulanık görme, kızarıklık, ağrı veya kaşınma yaşayabilirler. Uygulama sırasında hastada görme bulanıklığı oluşursa hasta araç ve makine kullanmadan önce görüşünün düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar farklı değişkenlerin olduğu ortamlarda gerçekleştirildiği için bir klinik çalışmada bildirilen istenmeyen etki oranları aynı veya farklı ilaçlar ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardaki oranlar ile doğrudan karşılaştırılmaz. Aşağıda sunulan veriler besifloksasin oftalmik süspansiyon uygulanan, bakteriyel konjonktivit belirtileri olan ve yaşları 1-98 arasında değişen yaklaşık 1000 hastayı yansıtmaktadır.

En sık raporlanan istenmeyen etki konjonktival kızarıklık olup %2 hastada rastlanmaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

Besivance alan hastalardaki diğer istenmeyen etkiler yaklaşık %1-2 oranında rastlanmakta olan bulanık görme, göz ağrısı, göz irritasyonu, gözde kaşıntı ve baş ağrısı olarak raporlanmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivada kızarıklık, görmede bulanıklık, gözde ağrı, gözde iritasyon, gözde kaşıntı.

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

Oküler uygulama ile ilgili olarak bir doz aşımı bildirilmemiştir. Doz aşımı söz konusu olursa, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Oftalmik antiinfektif ilaçlar/kinolonlar
ATC kodu : S01AE08

Besifloksasin oftalmik süspansiyon bir florokinolon antibakteriyeldir.

Besifloksasin oftalmik süspansiyon N-1 siklopropil grubu bulunan 8-kloro florokinolondur. Bileşik bakteriyel DNA giraz ve topoizomeras IV inhibisyonuna bağlı olarak Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivitesi bulunmaktadır. DNA giraz replikasyon, transkripsiyon ve bakteriyel DNA'nın tamiri için gereken esansiyel bir enzimdir. Topoizomeras IV bakteriyel hücre divizyonu sırasında kromozomal DNA'nın bölümlere ayrılması için gerekli olan esansiyel bir enzimdir.

Besifloksasin genel olarak bir kez dilüe edilmiş minimum inhibitör konsantrasyonlar (MİK) içerisinde, minimum bakterisidal konsantrasyonlarda bakterisid etkiye sahiptir.

Besifloksasinin de dahil olduğu florokinolonların etki mekanizması aminoglikozid, makrolid ve beta laktam antibiyotiklerden farklıdır. Bu nedenle, besifloksasin bu antibiyotiklere dirençli olan patojenlere, bu antibiyotikler de besifloksasine dirençli olan patojenlere karşı aktif olabilir. *In vitro* çalışmalar besifloksasin ve bazı florokinolonlar arasında çapraz direnç olduğunu göstermiştir.

Besifloksasine karşı *in vitro* direnç çok basamaklı mutasyonlarla gelişir ve Staphylococcus aureus için 3.3×10^{-10} 'dan, Streptococcus pneumonia için 7×10^{-10} 'dan daha düşük bir sıklıkta gerçekleşir.

Besifloksasin 4.1. Terapötik endikasyonlar kısmında tanımlandığı gibi klinik araştırmalarda tedavi edilen hem *in vitro* hem de konjonktival enfeksiyonlarda en çok aşağıdaki bakterileri izole etmede etkinlik göstermiştir:

*Aerococcus viridans**
CDC coryneform grup G
*Corynebacterium pseudodiphtheriticum**
*Corynebacterium striatum**
Haemophilus influenzae
*Moraxella catarrhalis**
*Moraxella lacunata**
*Pseudomonas aeruginosa**
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
*Staphylococcus hominis**

*Staphylococcus lugdunensis**
*Staphylococcus warneri**
Streptococcus mitis grubu
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus salivarius**

*Bu organizmalar için etkililik 10 enfeksiyondan daha az sayıda çalışılmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bakteriyel konjonktivit tanısı ile günde 3 kez (toplam 16 doz) bilateral BESIVANCE alan erişkin hastalarda besifloksasin plazma konsantrasyonu ölçüldü. İlk ve son dozu takiben her hastada maksimum plazma konsantrasyonu 1.3 ng/mL'den düşüktür. 1. günde ortalama besifloksasin Cmax 0.37 ng/mL, 6. günde 0.43 ng/mL idi. Çoklu uygulamayı takiben plazmada ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 7 saat olarak hesaplanmıştır.

Sıçanlarda besifloksasin tek oral uygulamayı takiben hızla emilmiş ve plazmada maksimum konsantrasyon uygulamadan 2 saat sonra gözlenmiştir.

Dağılım:

Her iki göze, tek damla BESIVANCE uygulanan sağlıklı, erişkin hastalarda gözyaşı sıvısında besifloksasin konsantrasyonu ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, ortalama tek doz uygulamayı takiben en az 24 saat için gözyaşında 1.6 µg/g üzerinde yüksek besifloksasin konsantrasyonu (Cmax=610 ± 540 µg/g) göstermiştir.

Tavşan ve maymunlara topikal oküler besifloksasin uygulamasını takiben besifloksasin hızla ve yaygın olarak oküler dokuya dağılır. Besifloksasinin oküler uygulamasını takiben hayvan ve insanlarda sistemik maruziyet plazma proteinlerine düşük bağlanma (<50%) nedeniyle çok düşüktür,

Biyotransformasyon:

In vitro ve *in vivo* çalışmaların sonuçları besifloksasinin metabolik olarak stabil olduğunu ve minimal metabolize olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

İnsanlarda tekrarlanmış oküler uygulamayı takiben, besifloksasin sistemik dolaşımdan görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü 6.8 saat ile elimine olmuştur. Besifloksasinin atılımı insanlarda çalışılmamıştır.

Hayvanlarda yapılan oküler ve sistemik farmakokinetik çalışmaların sonuçları besifloksasinin öncelikli olarak fekal ve üriner yol ile değişmeden elimine edildiğini göstermektedir. Sıçanlarda [14C] besifloksasin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine edilmiştir. [14C] Besifloksasin tek veya tekrar edilen topikal oküler uygulamaları sonucunda oküler olmayan dokularda en yüksek radyoaktivite oküler uygulama ile uyumlu olarak gastrointestinal yolak, böbrek ve mesanenin de dahil olduğu boşaltım organlarında gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon: Bir yaştan altındaki bebeklerde besifloksasinin etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bir ve üzerindeki yaştaki çocuklarda besifloksasin oftalmik süspansiyonun bakteriyel konjonktivitte etkililiği kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda besifloksasinin karsinojenik potansiyelini araştıran uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

Besifloksasin, *in vitro* mutajenik aktivitesi *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 ve *Escherichia coli* WP2uvrA bakteriyel test suşlarında Ames test ile (3.33 mcg/plate'e kadar) gözlenmemiştir.

Ancak, *S. typhimurium* suşu TA102 ve *E. coli* suşunda WP2(pKM101) mutajeniktir. Bu suşlardaki pozitif cevap diğer kinolonlarda da görülmüştür ve topoizomeras inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Besifloksasin *in vitro* ortamda CHO hücrelerinde kromozomal sapmayı indüklemişti ve ≥ 1500 mg/kg oral dozlarda *in vivo* bir fare mikronükleus serisinde pozitifdir. Besifloksasin, oral yolla 2,000mg/kg'ya varan dozlarda test bileşiği verilen sıçan hepatosit kültüründeki programlanmamış DNA sentezini indüklememiştir. Fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında besifloksasin 500mg/kg/gün oral dozda erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir. Bu doz, insanda oftalmik olarak kullanılması önerilen dozun 10,000 katından fazladır.

1-98 yaş arasındaki hastalara 5 gün boyunca, günde 3 kez Besivance uygulanan, randomize, çift-kör, placebo kontrollü çok merkezli bir klinik araştırmada Besivance bakteriyel konjonktivitli hastalarda plaseboya üstünlük göstermiştir. Klinik iyileşme, Besivance ile tedavi edilen grup için %45 (90/198) iken placebo ile tedavi edilen grup için %33 (63/191) olarak bulunmuştur. (fark % 12, %95 GA %3-%22). Mikrobiyolojik sonuçlar, nedensel patojenlerin eradikasyon oranları açısından Besivance ile tedavi edilen grup için %91 (181/198), placebo grubunda %60 (114/191) olarak bulunmuştur; eradikasyon oranları arasındaki fark %31'dir (%95 GA, %23-%40) ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Mikrobiyolojik eradikasyon, anti-infektif çalışmalarda her zaman klinik sonuçlar ile korele değildir.

1 yaş ve üzerindeki 1161 bakteriyel konjonktivitli hastanın katıldığı ve Besivance oftalmik süspansiyon %0.6 ile moksifloksasin oftalmik süspansiyon %0.5'in klinik ve antimikrobiyal etkililiğinin karşılaştırıldığı, çok merkezli, çift-maskeli, paralel gruplu, aktif-kontrollü, bir non-inferiorite klinik çalışmasında; Besivance oftalmik süspansiyon moksifloksasin oftalmik süspansiyona eşit bir güvenlik ve etkililik (klinik ve mikrobiyolojik) göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

DuraSite® (polikarbofil, edetat disodyum dihidrat ve sodyum klorür)

Mannitol

Poloksamer 407

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Şişe ilk açıldıktan sonra 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması şartıyla 31 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Güneşten koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Besifloksasin oftalmik süspansiyon 5ml steril oftalmik süspansiyon olarak; 7.5ml lik, beyaz, düşük dansiteli polietilen (LDPE) şişede kontrollü damlalıklı, taba rengi polipropilen kapakla sunulmaktadır.Emniyet belirteci, kapak ve şişe boynu çevresine yerleştirilen bant ile sağlanır.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bausch & Lomb Sağlık ve Optik Ürünleri Ticaret A.Ş
Metrocity İş Merkezi
Büyükdere Cad. Kırgülü Sok.No:4 K:3
Esentepe Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 23.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi : -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ