

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OFTAGEN % 0.005 göz damlası

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her mililitrede;

**Etkin madde:**

Latanoprost 50 µg

**Yardımcı maddeler:**

Sodyum klorür	4.10 mg
Monobazik sodyum fosfat monohidrat	4.60 mg
Disodyum fosfat, anhidr	4.74 mg
Benzalkonyum klorür	0.40 mg
Enjeksiyonluk su	k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

OFTAGEN berrak, renksiz çözeltilidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

OFTAGEN, açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalarda artmış intraoküler basıncı düşürmede endikedir.

OFTAGEN, pediyatrik glokomda ve göz içi basıncı yükselmiş pediyatrik hastalardaki göz içi basıncını düşürmede endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Erişkinler için önerilen tedavi şekli günde bir kez, hasta göz(ler)e bir damla damlatılmasıdır. Optimal etki OFTAGEN akşamları uygulandığında elde edilir.

Pediyatrik hastalarda önerilen doz erişkinlerle aynı olup, günde 1 kez hasta göz(ler)e bir damla damlatılmalıdır. (bkz. Bölüm 5.1)

Eğer bir doz atlanırsa tedavi bir sonraki dozun zamanında uygulanmasıyla devam ettirilir.

Tüm göz damlalarında olduğu gibi, olası sistemik absorpsiyonu azaltmak için, gözyaşı kesesinin bir dakika süreyle mediyal kantustan bastırılması (punktal oklüzyon) önerilir. Bu işlem, her bir damla damlatıldıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

Göz damlasının damlatılmasından önce kontakt lensler çıkartılmalıdır; lensler 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

OFTAGEN, intraoküler basıncı düşürmek için diğer sınıflardaki topikal oftalmik ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en az beş dakika arayla uygulanmalıdır.

Günde bir defadan daha sık yapılan uygulamaların ilacın intraoküler basıncı düşürücü etkisini azalttığı görüldüğünden, OFTAGEN' in önerilen günlük tatbik sayısı günde 1 defadan fazla olmamalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Göze damlatılarak aşağıdaki şekilde uygulanır.

1. Şişenin koruyucu dış kapağını çevirerek çıkartınız.



2. Şişenin iç kapağını döndürerek açınız.



3. Parmağınızı kullanarak, hasta gözün alt göz kapağını aşağıya doğru yavaşça çekiniz.



4. Damlatıcının ucunu göze yaklaştırınız, ama göze değdirmeyiniz. Damlatıcıyı yavaşça sıkınız ve göze SADECE bir damla damlatınız. Daha sonra alt göz kapağını serbest bırakınız.
5. Gözün burun tarafındaki köşesine parmağınızla bastırın. Göz kapalı bir şekilde bir dakika kadar bu şekilde tutulmalıdır.
6. Eğer doktorunuz her iki göz için de ilaç kullanılmasını söylemişse, aynı işlemleri diğer göz için tekrarlayınız.
7. Şişenin iç kapağı ile şişeyi kapatınız.

Doktorunuz göze damlatmanız için başka ilaç da reçete etmişse, ilaçları en az beş dakika arayla damlatınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Mevcut değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

OFTAGEN göz damlası, pediyatrik hastalarda yetişkinlerdeki ile aynı pozolojide kullanılabilir. Erken (36 haftalık gestasyonel yaştan önce) doğan bebeklere ilişkin veri bulunmamaktadır. 1 yaşından küçük yaş grubuna ilişkin veriler 4 hasta ile sınırlıdır. (bkz. bölüm 5.1).

#### **Geriatrik popülasyon:**

Doz erişkin dozu ile aynıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Latanoprost veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

OFTAGEN iris içindeki kahverengi pigmenti artırarak göz rengini tedricen değiştirebilir. Tedavi başlatılmadan önce hastalar gözlerinin renginde kalıcı bir değişiklik olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Tek taraflı tedavide kalıcı heterokromi oluşabilir.

Bu etki özellikle mavi-kahverengi, gri-kahverengi, yeşil-kahverengi veya sarı-kahverengi gibi karma renkli irisleri olanlarda daha çok görülür. İki yıl boyunca yapılmış çalışmalarda hastalardan gözleri homojen olarak mavi olanlarda renk değişikliği gözlenmezken, göz rengi homojen gri, yeşil veya kahverengi olanlarda ise bu değişiklik nadiren görülmüştür. Latanoprost ile yapılan çalışmalarda iris rengindeki değişimin başlangıcı genellikle tedavinin ilk 8 ayı içinde, nadiren de ikinci veya üçüncü yılı içinde görülür; tedavinin dördüncü yılından sonra ise değişim görülmemiştir. İris pigmentasyonunun progresyon hızı zamanla azalır ve beş yıl süreyle stabil kalır. Artan pigmentasyonun etkisi beş yıldan sonraki dönemde değerlendirilmemiştir. Açık etiketli, 5 yıllık bir latanoprost güvenlilik çalışmasında hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz.bölüm 4.8). Olguların çoğunluğunda iristeki renk değişimi hafif olup, çoğu zaman klinik olarak gözlenmemiştir. Karma renkli irisleri olan hastalardaki insidans %7 ile %85 arasında değişirken, en yüksek insidans sarı-kahverengi irislerde görülmüştür.

Bu etki melanosit sayısının artmasından ziyade iristeki stromal melanositlerin melanin içeriğinin artmasına bağlıdır. Tipik olarak, pupilin etrafındaki kahverengi pigmentasyon etkilenen gözde merkezden perifere doğru olur fakat iris veya irisin bir kısmı daha kahverengimsi görünebilir. Tedavi kesildikten sonra renk değişikliği ilerlememektedir, ancak o ana kadar oluşan değişiklikler kalıcı olabilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, söz konusu renk değişikliği herhangi bir semptom ile ilişkilendirilememiştir.

Beş sene süreyle iris pigmentasyonunu değerlendirmek için yapılan yapılan klinik çalışmada, iris pigmentasyonundaki artış herhangi bir negatif klinik sekele yol açmamıştır ve iris pigmentasyonu oluşursa OFTAGEN kullanmaya devam edilebilir. Bu sonuçlar 1996'dan itibaren elde edilen pazarlama sonrası deneyimle uyumludur.

Ayrıca, artmış iris pigmentasyonundan bağımsız olarak intraoküler basınçtaki düşmeler benzer olmuştur. Böylelikle, artmış iris pigmentasyonu gelişen hastalarda latanoprost ile tedaviye devam edilebilir. Bu hastalar düzenli olarak kontrol edilmeli ve klinik duruma göre gerekirse tedavi kesilmelidir.

Tedavi, iristeki ben ya da benekleri etkilemez. Klinik çalışmalarda, ön kamaranın trabeküler ağında ya da başka bir yerinde pigment birikimine rastlanmamıştır. Ancak, irisin pigmentasyonu hakkında daha uzun süreli deneyimler elde edilmedikçe, hastalar düzenli olarak kontrol edilmeli ve iris pigmentasyonunda artış olduğunda klinik durum değerlendirilerek gerekirse tedavi kesilmelidir.

Dar açılı glokom, psödo fakik hastalarda açık açılı glokom ve pigmenter glokomda OFTAGEN ile ilgili deneyim sınırlıdır. Enflamatuar ve neovasküler glokom, enflamatuar oküler koşullar veya konjenital glokom için OFTAGEN ile ilgili bir deneyim yoktur. OFTAGEN' in gözbebeği üzerinde etkisi yoktur ya da çok az bir etkisi vardır; ancak, kapalı açılı glokomun akut atakları konusunda deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, daha fazla deneyim edinilene kadar, OFTAGEN' in bu koşullarda dikkatle kullanılması önerilmektedir.

OFTAGEN' in, katarakt ameliyatının peri-operatif döneminde kullanımıyla ilgili çalışma verileri sınırlıdır. OFTAGEN bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Esas olarak afakik hastalarda, posterior lens kapsülünde veya ön kamara lenslerinde yırtığı olan psödo fakik hastalarda, veya kistoid maküler ödem (diyabetik retinopati ve retinal ven oklüzyonu gibi) için risk faktörü olduğu bilinen hastalarda maküler ödem görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Afakik hastalarda, posterior lens kapsülünde veya ön kamara lenslerinde yırtığı olan psödo fakik hastalarda, veya kistoid maküler ödem için risk faktörü olduğu bilinen hastalarda OFTAGEN dikkatle kullanılmalıdır.

İrit/üveit için predispozan risk faktörlerine sahip olduğu bilinen hastalarda OFTAGEN dikkatle kullanılmalıdır.

Astımı olan hastalarda deneyim sınırlıdır, ancak pazarlama sonrası deneyimde bazı astım ve/veya dispne alevlenmesi olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, yeterli deneyim edinilinceye kadar astım hastaları dikkatle tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8 ).

Raporların çoğunluğu Japon hastalarda olmak üzere, periorbital cilt rengi değişikliği gözlenmiştir. Bugüne kadarki deneyimler periorbital cilt rengi değişikliğinin kalıcı olmadığını göstermektedir ve bazı olgularda OFTAGEN tedavisi devam ettiği sırada normale dönmüştür.

OFTAGEN, tedavi edilen gözde ve çevresindeki kirpiklerde ve ayva tüylerinde tedrici değişikliklere neden olabilir; bu değişiklikler uzunluk, kalınlık, pigmentasyon ve kirpik veya ayva tüylerinin sayısında artış olması, kirpiklerin yanlış yönde büyümesidir. Kirpik değişiklikleri tedavi kesildikten sonra geri dönüşümlüdür.

OFTAGEN, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorür gözde iritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerde renk kaybına neden olabilir. Kontakt lensler benzalkonyum klorürü absorbe edebilir (bkz. bölüm 4.2). Uygulamadan önce kontakt lensler çıkartılmalı ve en az 15 dakika sonra takılmalıdır. Benzalkonyum klorürün noktalı keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı bildirilmiştir. Göz kuruluğu olan hastalarda veya korneanın risk altında olduğu koşullarda sık veya uzun süreli OFTAGEN kullanımı yakından izleme gerektirir. (bkz. bölüm 4.2).

OFTAGEN, herpetik keratit öyküsü olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır ve aktif herpes simpleks keratiti olgularında ve özellikle prostaglandin analogları ile ilişkili yineleyen herpetik keratit öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### Pediyatrik Popülasyon

1 yaşından küçük yaş grubuna ilişkin etkililik ve güvenilirlik verileri 4 hasta ile sınırlıdır. (bkz. bölüm 5.1). Erken doğan (36 haftalık gestasyonel yaştan önce) infantlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

0 ila 3 yaş arası çocuklarda başlıca görülen PKG (Primer Konjenital Glokom) tedavisinde, cerrahi (örn. trabekülotomi/goniotomi) halen birinci basamak tedavidir.

Çocuklarda uzun süreli güvenilirlik henüz belirlenmemiştir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

OFTAGEN ile spesifik ilaç etkileşimi bilgisi bulunmamaktadır.

Kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar tam kesinlik kazanmamış olsa da, 3 aylık bir çalışmada, latanoprostun göz içi basıncını düşürücü etkisinin, beta-adrenerjik antagonistler (timolol), adrenerjik agonistler (dipivalil, epinefrin), karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid) ve en azından kısmi olarak da kolinerjik agonistlerle (pilocarpin) aditif olduğu gösterilmiştir.

İki prostaglandin analogunun birlikte oftalmik uygulanmasını takiben intraoküler basınçta çelişkili yükselmeler olduğuna dair raporlar mevcuttur. Dolayısıyla, iki veya daha fazla prostaglandinin, prostaglandin analogunun veya prostaglandin türevlerinin kullanımı önerilmez.

Pediyatrik kullanım:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

OFTAGEN' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

Bu tıbbi ürünün insanlarda gebelik sırasında kullanım açısından güvenliliği belirlenmemiştir. Gebeliğin seyri bakımından ve doğmamış bebek veya yenidoğan açısından potansiyel tehlikeli farmakolojik etkilere sahiptir. Bu nedenle, OFTAGEN gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

OFTAGEN' in aktif maddesi ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu nedenle OFTAGEN emziren annelerde kullanılmamalıdır ve emzirme durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Latanoprost ile yapılan hayvan çalışmalarında, erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir. Latanoprost ile sıçanlarda yapılan embriyotoksikite çalışmalarında intravenöz olarak verilen dozlarda (5, 50 ve 250 mcg/kg/gün) herhangi bir embriyotoksik etkiye rastlanmamıştır. Bununla birlikte, latanoprost tavşanlarda 5 mcg/kg/gün (klinik dozun yaklaşık 100 katı) ve daha yüksek dozlarda uygulandığında embriyoletal etkileri başlatmıştır.

Latanoprost, insanlarda kullanılan dozunun yaklaşık 100 katı oranında tavşanlara intravenöz yolla verildiğinde, geç rezorpsiyon ve düşük insidansında artış ve fetus ağırlığında düşüş ile karakterize embriyofetal toksisite belirtilerinin artışına neden olabilmektedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Tüm diğer göz preparatlarında olduğu gibi, OFTAGEN' in de göze damlatılması geçici görme bulanıklıklarına yol açabilir. Bu durum geçinceye kadar, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers olayların çoğunluğu oküler sistemle ilgilidir. Açık etiketli, 5 yıllık bir latanoprost güvenlilik çalışmasında hastaların %33' ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz. bölüm 4.4

Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer oküler advers olaylar genellikle geçicidir ve dozun uygulanması sırasında meydana gelir.

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre şu şekilde verilmiştir: 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.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Bilinmiyor: Herpetik keratit.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi

### **Göz bozuklukları**

Çok yaygın: İriste pigmentasyon artışı; hafif ve orta şiddette konjunktiva hiperemisi, gözde iritasyon (yanma, batma, kaşıntı ve yabancı cisim hissi), göz kirpiği ve ayva tüylerinde değişiklik (kalınlık, uzunluk, pigmentasyon ve sayısında artış)

Yaygın: Geçici noktalı epitel erozyonları, daha çok belirtileri olmaksızın; blefarit, göz ağrısı.

Yaygın olmayan: Göz kapağında ödem, gözde kuruluk, kornea iltihabı (keratit), bulanık görme, konjonktivit.

Seyrek: İritis/üveit (daha çok, birlikte zemin hazırlayıcı faktörleri olan hastalarda kullanımı sırasında bildirilmiştir), kistoid maküla ödemi de kapsayan maküler ödem, semptomatik korneal ödem ve erozyonlar; periorbital ödem, yanlış yönlü kirpiklerin bazen göz iritasyonuna neden olması, meibom bezlerinin açıldığı yerlerde ekstra kirpik sırası oluşması (distikiyazis)

Bilinmiyor: İris kisti

### **Kardiyak bozukluklar**

Çok seyrek: Önceden mevcut hastalığı olan hastalarda anjının şiddetlenmesi.

Bilinmiyor: Palpitasyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Astım, astımın alevlenmesi, akut astım atakları ve dispne.

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü.

Seyrek: Göz kapağında lokalize olmuş deri reaksiyonu, göz kapağının palpebral derisinin koyulaşması.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyalji, artralji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok seyrek: Göğüs ağrısı.

*Pazarlama sonrası deneyimler:*

### **Kardiyak bozuklukları**

Palpitasyonlar.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Kas ağrısı, eklem ağrısı.

### **Pediyatrik Popülasyon**

93 (25 ve 68) pediyatrik hastayı içeren kısa süreli iki klinik çalışmada, güvenlilik profili yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur ve yeni bir advers olay belirlenmemiştir. Farklı pediyatrik alt gruplarda kısa süreli güvenlilik profilleri de benzer olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Yetişkinlere göre pediyatrik popülasyonda daha sık görülen advers olaylar; nazofarenjit ve pireksidir.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OFTAGEN aşırı dozda verildiğinde, göz iritasyonu ve konjunktiva hiperemisi dışında göze ait herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır.

OFTAGEN ' in yanlılıkla ağızdan alınması durumunda, aşağıdaki bilgiler faydalı olabilmektedir:

Bir şişe OFTAGEN 125 mikrogram latanoprost içerir. Bunun % 90' dan fazlası karaciğerden ilk geçişte metabolize olur. Sağlıklı gönüllülere intravenöz olarak verilen 3 mcg/kg latanoprost her hangi bir belirti oluşturmamıştır, ancak 5.5-10 mikrogram/kg' lık dozlar, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basmaları ve terlemeye neden olmuştur.

Orta derecede bronşial astımı olan hastalara OFTAGEN ' in klinik kullanım dozunun 7 katı verildiğinde bile, solunum sistemi, kalp atışı veya kan basıncı üzerine belirgin etkisi olmamıştır.

Maymunlarda, 500 mikrogram/kg' a kadar dozlarda intravenöz latanoprost infüzyonu yapıldığında kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler olmamıştır.

Maymunlara intravenöz yolla latanoprost uygulanması geçici bronkokonstriksiyon ile ilişkilendirilmiştir.

OFTAGEN ' in aşırı dozda alımı söz konusu olduğunda, tedavi semptomatik olmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Prostaglandin analogu

ATC kodu: S01EE01

Bir prostaglandin  $F_{2\alpha}$  analogu olan latanoprost, aköz hümörün dışarıya akışını artırarak göz içi basıncını azaltan selektif bir prostanoide FP reseptör agonistidir. İnsanlarda intraoküler basıncın azalması, uygulandıktan yaklaşık 3 - 4 saat sonra başlar ve maksimum etkiye 8 - 12 saat sonra ulaşır. Basıncın azalması en az 24 saat süreyle sağlanır.

Hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalar, basıncı düşürücü etkinin ana mekanizmalarının uveoskleral dışa akımın artması ve aköz hümörün dışa akımını kolaylaştırıcı faktörlerin etkisinin artması olduğunu göstermiştir.

Önemli çalışmalar OFTAGEN monoterapisinin etkili olduğunu göstermiştir. Kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar da yapılmıştır. 3 aylık bir çalışma latanoprostun beta-adrenerjik antagonistleriyle (timolol) kombinasyonunun etkili olduğunu göstermiştir. Kısa süreli çalışmalar (1 veya 2 hafta), latanoprostun adrenerjik agonistler (dipivalil, epinefrin), oral karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid) ile kombinasyonunun aditif, kolinerjik agonistlerle (pilocarpin) ise kısmen aditif etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Klinik çalışmalar, latanoprostun aköz hümörün üretiminde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Latanoprostun kanaköz bariyeri üzerine de herhangi bir etkisi



söz konusu değildir.

Latanoprost, maymunlarda klinik dozda kullanıldığında intraoküler kan dolaşımı üzerinde hiçbir etki oluşturmaz ya da etkileri önemsizdir. Topikal uygulama sırasında az ya da orta derecede bir konjunktival veya episkleral hiperemi ortaya çıkabilmektedir.

Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu geçirmiş maymunların gözlerine uygulanan latanoprost ile kronik tedavi, floresein anjiyografisi ile yapılan belirlemeye göre retinal kan damarlarını etkilememiştir.

Psödo fakik hastalarda uygulanan kısa süreli latanoprost tedavisi sonucunda arka segmente herhangi bir fluoresein sızması söz konusu olmamıştır.

Klinik dozlarda latanoprost, kardiyovasküler veya solunum sistemi üzerinde belirgin herhangi bir farmakolojik etki yaratmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon**

≤ 18 yaşındaki pediyatrik hastalarda OFTAGEN' in etkinliği, oküler hipertansiyon ve pediyatrik glokom tanısı konulan 107 hastada timolol ile latanoprostun karşılaştırıldığı 12 haftalık çift maskeli bir klinik çalışmada gösterilmiştir. Yenidoğanların gestasyonel yaşının en az 36 hafta

olması şart koşulmuştur. Hastalara günde bir kez %0.005 latanoprost ya da günde bir kez %0.5 timolol (veya 3 yaşından küçük katılımcılar için isteğe bağlı olarak %0.25) verilmiştir. Birincil etkinlik sonlanım noktası, başlangıçtan çalışmanın 12. haftasına kadar göz içi basıncında (GİB) meydana gelen ortalama azalmadır. Latanoprost ve timolol gruplarında ortalama GİB azalmaları benzer olmuştur. İncelenen tüm yaş gruplarında (0 ila < 3 yaş, 3 ila < 12 yaş ve 12 ila 18 yaş), 12. haftada latanoprost grubundaki ortalama GİB azalması, timolol grubundakine benzer olmuştur. Buna karşın 0 ila < 3 yaş grubunda etkinlik verileri, latanoprost için yalnızca 13 hastaya dayanmaktadır ve klinik pediyatrik çalışmadaki 0 ila < 1 yaş grubunu temsil eden 4 hastada önemli bir etkinlik gösterilmemiştir. Erken (36 haftalık gestasyonel yaştan önce) doğan bebeklere ilişkin veri bulunmamaktadır.

Primer konjenital/infantil glokom (PKG) alt grubundaki katılımcılarda GİB azalmaları, latanoprost grubu ile timolol grubu arasında benzer olmuştur. PKG olmayan (örn. juvenil açık açılı glokom, afakik glokom) alt grup, PKG alt grubu ile benzer sonuçlar göstermiştir.

GİB üzerindeki etki, yetişkinlerde olduğu gibi, tedavinin ilk bir haftasından sonra gözlenmiştir ve 12 haftalık çalışma dönemi boyunca korunmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Kimyasal yapısı bir izopropilester olan latanoprost bir ön ilaçtır, bu hali ile etkili değildir, ancak hidroliz sonucu asit formuna dönüşen latanoprost biyolojik olarak aktif hale geçer. Ön ilaç formundaki latanoprost, korneadan kolayca absorbe edilir ve aköz hümore geçen ilacın tamamı, korneayı geçerken hidrolize olur. İnsanlarda yapılan çalışmalar, ilacın, topikal olarak uygulanmasından 2 saat sonra, aköz hümorede maksimum konsantrasyonuna eriştiğini göstermektedir.

#### Dağılım:

İnsanlarda dağılım hacmi  $0.16 \pm 0.02$  L/kg' dır. Lokal uygulamadan sonra latanoprostun asit formu aköz hümorede ilk dört saatte ve plazmada ise sadece birinci saatte ölçülebilir.

<b>Tablo: Aktif tedavi grubuna ve başlangıç tanısına göre 12. haftada GİB azalması (mmHg)</b>				
	<b>Latanoprost N=53</b>		<b>Timolol N=54</b>	
Başlangıç Ortalaması (SH) 12. Hafta, Başlangıç Ortalamasına göre Değişim <sup>†</sup> (SH)	27.3 (0.75) 7.18 (0.81)		27.8 (0.84) 5.72 (0.81)	
Timolole karşı p-değeri	0.2056			
	<b>PKG N=28</b>	<b>PKG olmayan N=25</b>	<b>PKG N=26</b>	<b>PKG olmayan N=28</b>
Başlangıç Ortalaması (SH) 12. Hafta, Başlangıç Ortalamasına göre Değişim <sup>†</sup> (SH)	26.5 (0.72) -5.90 (0.98)	28.2 (1.37) -8.66 (1.25)	26.3 (0.95) -5.34 (1.02)	29.1 (1.33) -6.02 (1.18)
Timolole karşı p-değeri	0.6957	0.1317		
SH: standart hata. <sup>†</sup> Uyarlanmış tahmini kovaryans (ANCOVA) modelin bir analizini temel almaktadır.				

Maymunlarda topikal uygulama sonrasında latanoprost esasen ön segment, konjunktiva ve göz kapaklarına dağılmaktadır. İlacın yalnızca çok küçük bir miktarı arka segmente ulaşmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Bir izopropil ester ön ilacı olan latanoprost, korneada esterazlar tarafından biyolojik olarak aktif aside hidrolize edilir. Pratik olarak, latanoprostun aktif hali olan asit formunun göz içinde herhangi bir metabolizması söz konusu değildir. Asıl metabolizma karaciğerde oluşur. Latanoprostun sistemik dolaşıma ulaşan aktif asidi, esasen karaciğer tarafından yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonu aracılığıyla 1,2-dinor ve 1, 2, 3, 4-tetranor metabolitlerine metabolize edilir. Hayvan çalışmalarında, biyolojik aktivitesi çok az olan veya hiç olmayan bu metabolitlerin başlıca idrarla atıldığı gösterilmiştir.

#### Eliminasyon:

Hem intravenöz hem de topikal uygulama sonrasında, latanoprostun asit formunun insan plazmasından eliminasyonu hızlıdır ( $t_{1/2} = 17$  dak). Sistemik klerensi yaklaşık 7 ml/dak/kg' dır. Hepatik  $\beta$ -oksidasyonu takiben, metabolitler başlıca böbrekler yoluyla elimine edilir. Topikal ve intravenöz dozdan sonra, uygulanan dozun sırasıyla % 88 ve % 98' i idrarda bulunur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik Popülasyon:

Oküler hipertansiyonu ve glokoma olan 22 yetişkin ve 25 pediyatrik (doğumdan < 18 yaşa kadar) hastada, plazma latanoprost asidi konsantrasyonlarına ilişkin açık etiketli bir farmakokinetik çalışma yapılmıştır. Tüm yaş gruplarına, en az 2 hafta boyunca her iki göze günde birer damla şeklinde %0.005 latanoprost uygulanmıştır. Latanoprost asidinin sistemik maruziyeti, yetişkinlerle karşılaştırıldığında 3 ila < 12 yaşlarındaki hastalarda yaklaşık 2 kat ve < 3 yaşındaki çocuklarda 6 kat yüksek bulunmuştur ancak sistemik advers etkilere ilişkin geniş güvenlilik sınırı korunmuştur (bkz. Bölüm 4.9). Pik plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen medyan (ortanca) süre, tüm yaş gruplarında doz uygulamasından sonra 5 dakika olmuştur. Medyan plazma eliminasyon yarılanma ömrü (< 20 dakika), pediyatrik ve yetişkin hastalarda benzer şekilde, kısa olmuştur ve kararlı durum koşullarında latanoprost asidinin sistemik dolaşımında birikimine yol açmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sistemik /oküler etkiler:

Latanoprostun sistemik olduğu kadar gözle ilgili olabilecek toksik etkileri bazı hayvan türlerinde araştırılmıştır. Genel olarak, latanoprostun güvenlilik aralığı, göze uygulanan klinik doz ile en az 1000 katı dozunda uygulandığında görülen sistemik toksisite dozu aralığında olup, iyi tolere edilebilen bir maddedir. Anestezi almamış olan maymunlara intravenöz olarak verilen, klinik uygulamaların yaklaşık 100 katı doz/kg gibi yüksek doz latanoprost, büyük bir olasılıkla kısa süreli bronkokonstriksiyona bağlı olarak ortaya çıkan solunum hızı artışına neden olmuştur. Latanoprost 500 mikrogram/kg' a varan dozlarda maymunlara intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmış ve kardiovasküler sistem üzerine major etkileri olmamıştır. Hayvan çalışmalarında, latanoprostun duyarlılaştırma özelliği bulunduğu bildirilmemiştir.

Tavşan veya maymunlarda 100 mikrogram/göz/gün olarak verilen dozlarda (klinik doz yaklaşık

1.5 mikrogram/göz/gün' dür) gözde her hangi bir toksik etki görülmemiştir. Maymunlarda klinik dozda kullanıldığında, latanoprostun intraoküler kan dolaşımına etkisi yoktur veya

ihmal edilebilir düzeydedir.

Kronik oküler toksisite çalışmalarında, 6 mikrogram/göz/gün olarak verilen latanoprostun palpebral fisürde artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu etki geri dönüşümlü olup, klinik dozun üzerinde uygulanan dozlarda meydana gelmiştir. Ancak bu etki insanlarda gözlenmemiştir.

Artan pigmentasyon mekanizmasının, herhangi bir proliferatif değişiklik gözlenmeksizin, irisin melanositlerindeki melanin üretiminin stimülasyonu olduğu görülmektedir. Iris rengindeki değişim kalıcı olabilir.

**Karsinogenez:**

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinogenite çalışmaları sonuçları negatiftir.

**Mutajenez:**

Latanoprost, bakterilerdeki ters mutasyon testlerinde, fare lenfomasında gen mutasyonunda ve fare mikronukleus testinde negatif sonuç vermiştir. İn vitro olarak, insan lenfositlerinde kromozom değişiklikleri gözlenmiştir. Benzer etkiler, doğal olarak meydana gelen bir prostaglandin olan prostaglandin F<sub>2α</sub> ile de gözlenmiştir; bu nedenle söz konusu etkinin bu sınıf maddelerin bir etkisi olarak kabul edilmektedir.

İlave olarak sıçanlarla yapılan genetik mutasyon ile ilgili in vitro/in vivo çalışmalar, DNA sentezini etkilememiş ve latanoprostun mutajenik potansiyelinin olmadığını ortaya koymuştur.

**Teratojenez:**

Teratojenik potansiyele sahip olduğu görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Monobazik sodyum fosfat monohidrat  
Disodyum fosfat, anhidr  
Benzalkonyum klorür  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

İn vitro olarak yapılan çalışmalar, tiomersal içeren göz damlalarının OFTAGEN ile karıştırılması sonucu çökelti oluşabileceğini göstermiştir. Bu tür göz damlaları OFTAGEN ile birlikte kullanıldığında, damlaların en az 5 dakika aralıklarla uygulanması gerekir.

### **6.3. Raf ömrü**

Şişe açılmadan önce: 24 ay.

ŞiŖe açıldıktan sonra: 4 hafta.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

ŞiŖe açılmadan önce 2-8°C arasında buzdolabında, ışıktan koruyarak saklayınız.  
ŞiŖe açıldıktan sonra 25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

2.5 ml göz damlası çözeltisi içeren ve LDPE damlalık ve polipropilen vidalı kapaktan oluşan LDPE şiŖelerde ambalajlanır.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4, 34467  
Maslak/Sarıyer/İSTANBUL  
0212 366 84 00  
0212 276 20 20

### **8. RUHSAT NUMARASI**

228/60

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29/12/2010  
Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**