

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XALATAN % 0,005 Göz Damlası, Çözelti
Steril

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her mililitrede;

Etkin madde:

Latanoprost 50 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

XALATAN berrak, renksiz çözeltilidir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

XALATAN, açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu olan yaşlılar dahil yetişkin hastalarda artmış intraoküler basıncı düşürmede endikedir.

XALATAN, 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 XALATAN 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; ilacı damlattıktan en az 15 dakika sonra tekrar kontakt lensinizi takınız (bkz. Bölüm 4.4).

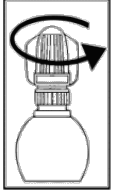
XALATAN, intraoküler basıncı düşürmek için diğer sınıflardaki topikal oftalmik ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en az beş dakika arayla uygulanmalıdır.

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

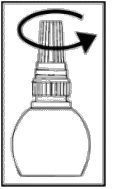
Uygulama şekli:

Göze damlatılarak aşağıdaki şekilde uygulanır.

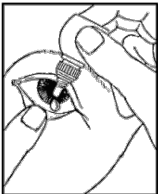
1. Şişenin koruyucu dış kapağı çevrilerek çıkartılır.



2. Şişenin iç kapağı döndürülerek açılır.



3. Parmak kullanılarak, hasta gözün alt göz kapağı aşağıya doğru yavaşça çekilir.



4. Damlatıcının ucu göze yaklaştırılır, ama göze değdirilmez.

5. Damlatıcı yavaşça sıkılır ve göze SADECE bir damla damlatılır. Daha sonra alt göz kapağı serbest bırakılır.
6. Gözün burun tarafındaki köşesine parmakla basılır. Göz kapalı bir şekilde bir dakika kadar bu şekilde tutulmalıdır.
7. Eğer her iki göz için de ilaç kullanılması söylenmişse, aynı işlemler diğer göz için tekrarlanır.
8. Şişenin iç kapağı ile şişe kapatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

XALATAN, 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).

Geriyatrik 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

XALATAN, 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. Yapılan klinik çalışmalarda, söz konusu renk değişikliği herhangi bir semptom ile ilişkilendirilememiştir.

Tedavi, iristeki ben ya da benekleri etkilemez. Klinik çalışmalarda, ön kamaranın trabeküler ağında ya da başka bir yerinde pigment birikimine rastlanmamıştır. Beş sene süreyle iris pigmentasyonunu değerlendirmek için yapılan klinik çalışmada, iris pigmentasyonundaki artış herhangi bir negatif klinik sekele yol açmamıştır ve iris pigmentasyonu oluşursa XALATAN kullanmaya devam edilebilir. 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 XALATAN ile ilgili deneyim sınırlıdır. Enflamatuar ve neovasküler glokom, enflamatuar oküler koşullar veya konjenital glokom için XALATAN ile ilgili bir deneyim yoktur. XALATAN'ın 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, XALATAN'ın bu koşullarda dikkatle kullanılması önerilmektedir.

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

XALATAN, 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.

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 XALATAN dikkatle kullanılmalıdır.

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

Astımı olan hastalarda deneyim sınırlıdır, ancak pazarlama sonrası deneyimde bazı astım ve/veya dispne alevlenmesi olguları rapor edilmiştir. 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 XALATAN tedavisi devam ettiği sırada normale dönmüştür.

XALATAN, 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.

Koruyucu madde

XALATAN, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir. Varolan sınırlı çalışmalara göre, çocuklardaki advers olay profili yetişkinlerdekinden farklı değildir. Ancak genellikle çocukların gözleri yetişkinlerinkine göre uyarılara daha güçlü tepkiler verir. İritasyon çocuklardaki tedavi bağıllığı üzerinde etkili olabilir.

Benzalkonyum klorür göz iritasyonuna neden olabilir. Kuru göz semptomlarına sebebiyet verebilir ve gözyaşı film tabakası ile korneal yüzeyi etkileyebilir. Göz kuruluğu olan veya korneanın risk altında olduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar uzun süreli XALATAN kullanımı durumunda yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kontakt lensler

Yumuşak kontak lenslerle temasından kaçınınız. Yumuşak kontak lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Kontakt lensler benzalkonyum klorürü absorbe edebilir (bkz. Bölüm 4.2). Uygulamadan önce kontakt lensler çıkartılmalı ve en az 15 dakika sonra takılmalıdır.

Bu ilaç her mililitresinde 6,3 mg fosfat içerir (her damlada 0,2 mg'ye eşittir).

Eğer gözün önündeki saydam tabaka olan korneada ciddi bir hasar var ise, fosfat tedavi sırasında çok nadir şekilde korneada kalsiyum birikmesine bağlı bulanık beneklere neden olabilir.

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

XALATAN 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 popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

XALATAN'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. 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, XALATAN gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

XALATAN'ın aktif maddesi ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu nedenle XALATAN 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 (bkz. Bölüm 5.3).

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XALATAN'ın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi oldukça azdır. Tüm diğer göz preparatlarında olduğu gibi, XALATAN'ın da göze damlatılması geçici görme bulanıklıklarına yol açabilir. Bu durum geçinceye kadar, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

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

Diğer oküler advers reaksiyonlar genellikle geçicidir ve dozun uygulanması sırasında meydana gelir.

b. Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar 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.

| Sistem organ sınıfı | 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 $< 1/10.000$ |
|---------------------------------|---|---|--|--|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | | | Herpetik keratit*§ | |
| Sinir sistemi hastalıkları | | | Baş ağrısı*, baş dönmesi* | | |
| Göz hastalıkları | 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) | Punktat keratit, daha çok belirtileri olmaksızın; blefarit, göz ağrısı, fotofobi, konjunktivit* | Göz kapağında ödem, gözde kuruluk, kornea iltihabı (keratit)*, bulanık görme, kistoid maküla ödemi de kapsayan maküler ödem*, üveit* | İritis*, korneal ödem, korneal erozyon; periorbital ödem, trikiyazis*, distikiyazis, iris kisti*§, göz kapağında lokalize olmuş deri reaksiyonu, göz kapağının palpebral derisinin koyulaşması, oküler konjunktivada psödopemfigo id*§ | Göz kapağı kıvrımının derinleşmesi ile sonuçlanabilen periorbital ve göz kapağı değişiklikleri |
| Kardiyak hastalıklar | | | Anjina, palpasyon* | | Stabil olmayan anjina |

| | | | | | |
|---|--|--|---------------------|---------------------|--|
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | | Astım*, dispne* | Astımın alevlenmesi | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | | | Deri döküntüsü | Pirürit | |
| Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | | | Miyalji*, Artralji* | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | | Göğüs ağrısı* | | |

* Pazarlama sonrasında advers ilaç reaksiyonu tespit edilen şüpheli ilaç kullanılarak advers ilaç reaksiyonu tahmin edilen

Belirgin derecede kornea hasarı olan bazı hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımı nedeni ile, çok nadir olarak korneal kalsifikasyon vakaları bildirilmiştir.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

d. Pediyatrik Popülasyon

93 (25 ve 68) pediyatrik hastayı içeren kısa süreli (≤ 12 hafta) 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.

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'ne (TUFAM) 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

XALATAN aşırı dozda verildiğinde, göz iritasyonu ve konjunktiva hiperemisi dışında göze ait herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır. XALATAN'ın aşırı dozda alımı söz konusu olduğunda tedavi semptomatik olmalıdır.

XALATAN'ın yanlılıkla ağızdan alınması durumunda, aşağıdaki bilgiler faydalı olabilmektedir:

Bir şişe XALATAN 125 mikrogram latanoprost içerir. Bunun %90'dan fazlası karaciğerden ilk geçişte metabolize olur. Sağlıklı gönüllülere intravenöz olarak verilen 3 mikrogram/kg latanoprost herhangi bir belirti oluşturmamıştır, ancak 5,5-10 mikrogram/kg'lık dozlar, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basmaları ve terlemeye neden olmuştur. 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. Orta derecede bronşial astımı olan hastalara XALATAN'ın klinik kullanım dozunun 7 katı verildiğinde bile, solunum sistemi, kalp atışı veya kan basıncı üzerine belirgin etkisi olmamıştır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler; Anti-glokom preparatları ve miyotikler, prostaglandin analogu

ATC kodu: S01EE01

Bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprost, aköz hümanın dışarıya akışını artırarak göz içi basıncını azaltan selektif bir prostanoid 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 mekanizmaların uveoskleral dışı akımın artması ve aköz hümanın dışı akımını kolaylaştırıcı faktörlerin etkisini artırdığı da (dış akım direncinin azalması) gözlenmiştir.

Önemli çalışmalar XALATAN 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 hümanın üretiminde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Latanoprostun kan-aköz 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 XALATAN'ın 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 iki 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.

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.

| | Latanoprost N=53 | | Timolol N=54 | |
|--|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Başlangıç Ortalaması (SH) | 27,3 (0,75) | | 27,8 (0,84) | |
| 12. Hafta, Başlangıç Ortalamasına göre Değişim*(SH) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| Timolole karşı p-değeri | 0,2056 | | | |
| | PKG N=28 | PKG olmayan N=25 | PKG N=26 | PKG olmayan N=28 |
| Başlangıç Ortalaması (SH) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| 12. Hafta, Başlangıç Ortalamasına göre Değişim* (SH) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |

| | | | | |
|---|--------|--------|--|--|
| Timolole karşı p-değeri | 0,6957 | 0,1317 | | |
| SH: standart hata. * Uyarlanmış tahmini kovaryans (ANCOVA) modelin bir analizini temel almaktadır. | | | | |

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 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. 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 pro-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 β -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 β -oksidasyonu takiben, metabolitler başlıca böbrekler yoluyla elimine edilir. Topikal ve intravenöz dozdan sonra, uygulanan dozun sırasıyla %88 ve %98'i idrarda bulunur.

Pediyatrik Popülasyon

Oküler hipertansiyonu ve glokomu 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 güvenilirlik 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 1.000 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 misli 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 herhangi 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. İris rengindeki değişim kalıcı olabilir.

Karsinojenez:

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmaları sonuçları negatiftir.

Mutajenez:

Latanoprost, bakterilerdeki ters mutasyon testlerinde, fare lenfomasında gen mutasyonunda ve fare mikronukleus testinde negatif sonuç vermiştir. *In vitro* olarak, insan lenfositlerinde kromozom değişiklikleri gözlenmiştir. Benzer etkiler, doğal olarak meydana gelen bir prostaglandin olan prostaglandin F_{2α} 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.

Fertilite:

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

Teratojenez:

Teratojenik potansiyele sahip olduğu görülmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (E339a)
Disodyum fosfat, susuz (E339b)
Benzalkonyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Şişe açılmadan önce: 36 ay.
Şişe açıldıktan sonra: 4 hafta.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Ucunda aplikatörlü damlalık bulunan 5 mL'lik polietilen şişelerde ambalajlanmıştır. Şişe, burgulu iç kapak ve üst kapak ile kapatılmıştır. Her şişede 2,5 mL çözelti bulunur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8.RUHSAT NUMARASI

119/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ