

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LATAFREE %0.005 tek dozluk göz damlası, çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

0,2 mL çözelti içeren 0,4 mL'lik tek dozluk flakon 0,01 mg latanoprost içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tek dozluk göz damlası, çözelti  
Beyaz, beyazımsı bulanık çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LATAFREE, açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonu olan hastalarda artmış intraoküler basıncı 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 LATAFREE akşamları uygulandığında elde edilir.

Dozajı günde 1 defayı aşmamalıdır. Eğer bir doz atlanırsa tedavi bir sonraki dozun zamanında uygulanmasıyla devam ettirilir.

##### Uygulama şekli:

Oküler kullanım.

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).

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

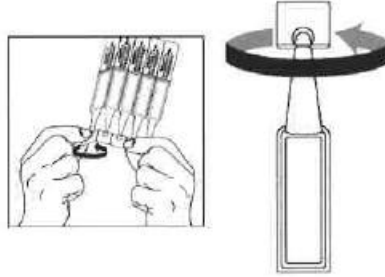
Günde bir defadan daha sık yapılan uygulamaların ilacın intraoküler basıncı düşürücü etkisini azalttığı görüldüğünden, LATAFREE'nin önerilen günlük tatbik sayısı günde 1 defadan fazla olmamalıdır.

Tek dozluk kap, her iki gözü de tedavi etmeye yeterli miktarda göz damlası içerir.

Uygulamadan önce ellerinizi yıkayınız.

Aşağıda belirtildiği şekilde gözünüze uygulayınız:

**1.** Bir adet tek dozluk flakonu yerinden ayırın, ucundan kırın ve üzerini gösterildiği gibi çevirin.



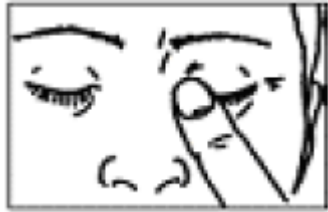
**2.** Başınızı arkaya doğru eğiniz; bir elinizle alt göz kapağınızı yavaşça aşağı çekerek gözünüz ile göz kapağınız arasında bir çukur oluşturunuz.



3. Diğer elinizle flakonu baş aşağı, gözünüzün üstünde dik olarak tutunuz. Yavaşça sıkarak bir damla damlatınız. Damlalığın ucunu eliniz veya gözünüze değdirmemeye dikkat ediniz.



4. Damlattıktan sonra gözünüzün iç ucuna parmak ucunuz ile 1-2 dakika bastırınız. Bu, ilacın gözyaşı kanallarından buruna akmasını önler.



5. Kontaminasyondan korunmak için uygulamadan sonra çözelti artsa bile kullanılmış flakonu atınız.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Mevcut değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Mevcut veri yoktur.

#### **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

LATAFREE iris içindeki kahverengi pigmenti artırarak göz rengini yavaş yavaş 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 renk değişikliği 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 periferine 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 klinik çalışmada, iris pigmentasyonundaki artış herhangi bir negatif klinik sekele yol açmamıştır ve iris pigmentasyonu oluşursa LATAFREE kullanmaya devam edilebilir. Buna rağmen hastalar düzenli olarak izlenmeli ve eğer klinik durum izin verirse, latanoprost tedavisi kesilebilir.

Dar açılı glokom, psödo fakik hastalarda açık açılı glokom ve pigmenter glokomda latanoprost ile ilgili deneyim sınırlıdır. Enflamatuar ve neovasküler glokom, enflamatuar oküler koşullar veya konjenital glokom için latanoprost ile ilgili bir deneyim yoktur. Latanoprostun göz bebeği 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, latanoprostun bu koşullarda dikkatle kullanılması önerilmektedir.

Latanoprostun katarakt ameliyatının peri-operatif döneminde kullanımıyla ilgili çalışma verileri sınırlıdır. LATAFREE bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Latanoprost, 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 LATAFREE dikkatle kullanılmalıdır.

İrit/üveit için predispozan risk faktörlerine sahip olduğu bilinen hastalarda LATAFREE 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 çoğunda Japon hastalarda olmak üzere, periorbital cilt rengi değişikliği gözlenmiştir. Bugüne kadarki deneyimler periorbital cilt rengi değişikliğinin kalıcı olmadığını göstermektedir ve bazı olgularda latanoprost tedavisi devam ettiği sırada normale dönmüştür.

LATAFREE, tedavi edilen gözde ve çevresindeki kirpiklerde ve ayva tüylerinde yavaş yavaş 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.

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

LATAFREE ile spesifik ilaç etkileşimi bilgisi bulunmamaktadır.

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.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Mevcut veri yoktur.

##### **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)**

Gebeliğin seyri bakımından, doğmamış bebek veya yenidoğan açısından potansiyel tehlikeli farmakolojik etkileri bulunması nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Latanoprostun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Latanoprost ile yapılan hayvan çalışmalarında, erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Latanoprost ile sıçanlarda yapılan embriyo-toksisite 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**

Bu tıbbi ürün için araç kullanma yeteneği üzerinde yapılmış bilgi bulunmaktadır. Diğer göz preparatlarında olduğu gibi, göze damlatılması geçici görme bulanıklıklarına yol açabilir. Bu durum geçinceye kadar, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### **a. Güvenlik profili özeti**

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.

##### **b. Advers olayların listesi**

Advers olaylar ve sıklıkları referans üründe tanımlandığı gibi listelenmiştir. Advers olaylar şu şekilde kategorilenmiştir: 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:**

Seyrek: Herpetik keratit.

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

**Göz hastalıkları:**

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: Noktasal kornea iltihabı, daha çok belirtileri olmaksızın; blefarit, göz ağrısı; fotofobi; konjunktivit

Yaygın olmayan: Göz kapağında ödem, gözde kuruluk, kornea iltihabı (keratit), bulanık görme, kistoid makular ödemi de dahil makular ödemi; üveit

Seyrek: İritis; korneal ödem; kornea erozyonu; periorbital ödem; trikiyazis; yanlış yönlü kirpiklerin bazen göz iritasyonuna neden olması, meibom bezlerinin açıldığı yerlerde ekstra kirpik sırası oluşması (distikiyazis), iris kisti; göz kapaklarında lokalize cilt reaksiyonu; göz kapaklarındaki palpebral cildin koyulaşması; oküler konjunktivit psödopemigidi

Çok seyrek: Göz kapağı kıvrımının derinleşmesi ile sonuçlanabilen periorbital ve göz kapağı değişiklikleri

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anjin; çarpıntı

Çok seyrek: Stabil olmayan anjin

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Astım ve dispne.

Seyrek: Astımın alevlenmesi

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü.

Seyrek: Kaşıntı

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

Yaygın olmayan: Miyalji, artralji

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı



### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 09).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

LATAFREE'nin yanlışlıkla ağızdan alınması durumunda, aşağıdaki bilgiler faydalı olabilmektedir:

Tek dozluk kaplar 10 mcg latanoprost içerir. Bunun %90'dan fazlası karaciğerden ilk geçişte metabolize olur. İntravenöz olarak 3 mcg/kg latanoprost verilen sağlıklı gönüllüler klinik tedavi boyunca olandan 200 kat daha fazla ortalama plazma konsantrasyonu üretmişlerdir ve herhangi bir belirti oluşmamıştır, ancak 5,5-10 mcg/kg'lık dozlar, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basmaları ve terlemeye neden olmuştur. Maymunlarda, 500 mikrogram/kg'a kadar olan dozlarda intravenöz latanoprost infüzyonu yapıldığında kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler olmamıştır.

Maymunlara intravenöz yolla latanoprost uygulanması geçici bronkokonstriksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen, orta dereceli bronşiyal astımı olan hastalarda Latanoprostun klinik dozunun 7 katı gözlere topikal olarak uygulandığında bronkokonstriksiyon latanoprost tarafından uyarılmamıştır.

Eğer LATAFREE aşırı dozda alınır, tedavi semptomatik olmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiglukom ilaçlar ve miyotikler; prostaglandin analogu

ATC kodu: S01EE01

### Etki mekanizması:

Bir prostaglandin  $F_{2\alpha}$  analogu olan latanoprost, aköz hümörün dışarıya akışını artırarak göz içi basıncını azaltan selektif bir prostanooid FP reseptör agonistidir.

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar basınç düşürücü etkinin ana mekanizmaların uveoskleral dışı akımın artması ve aköz hümörün dışı akımını kolaylaştırıcı faktörlerin etkisini artırdığı da (dışa akım direncinin azalması) gözlenmiştir.

### Farmakodinamik etki:

İnsanlarda intraoküler basıncın azalması, uygulandıktan yaklaşık 3-4 saat sonra başlar ve maksimum etkiye 8-12 saat sonra ulaşır. Basınç azalması en az 24 saat süreyle sağlanır.

Önemli çalışmalar latanoprost 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 kan-aköz bariyeri üzerine de herhangi bir etkisi söz konusu değildir.

Latanoprost, maymunlarda klinik dozda kullanıldığında intraoküler kan dolaşımı üzerinde hiçbir etki oluşmaz 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.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik:

404 oküler hipertansiyon ve glokomatöz hastalarında, prezervatif içeren % 0.005 latanoprost referans ürün ile prezervatif içermeyen Latanoprost ile 3 aylık, karşılaştırmalı araştırmacı maskeli çalışma değerlendirilmiştir. Primer etkinlik değişimi, başlangıç ile 84. gün arası intraoküler basınçtaki değişimdir.

84. günde, intraoküler basınç düşmesi -%36 yani -8,6 mm Hg idi. Latanoprost tarafından uyarılmıştır. Bu prezervatif içeren % 0,005 latanoprost referans ürün ile benzerdi.

Hasta göz (mL TT popülasyon)		Latanoprost	Referans ürün
Temel	n	189	164
	Ortalama+SD	24,1±1,8	24,0±1,7
84. gün	n	185	162
	Ortalama+SD	15,4±2,3	15,0±2,0
Ortalama değişiklik (0-84)	n	185	162
	Ortalama+SD	-8,6±2,6	-9,0±2,4
	[%95 CI]	[-9.0; -8.3]	[-9.4;-8.7]
İstatiksel analiz	E (SE)	0,417±0,215	
	[%95 CI]	[-0.006; 0.840]	

Bu 3 aylık deneme latanoprost ve latanoprost referans ürünlerinin istenmeyen etkilerini sırasıyla şöyle göstermiştir: iritasyon/yanma/batma damlatma üzerine değil (84. günde, latanoprost için % 6,8 ve latanoprost referans ürün için % 12,9) ve konjunktival hiperemi (84. günde, Latanoprost için % 21,4 ve latanoprost referans ürün için % 29,1). Sistemik yan etkilerle ilgili, 2 tedavi grubu arasında majör farklılık elde edilmez

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Latanoprost kendiliğinden inaktif olan isopropil ester bir ön ilaçtır ama latanoprost asitinin hidrolizinden sonra biyolojik olarak aktif hale geçer.

### Emilim:

Ön ilaç latanoprost, korneadan kolayca absorbe edilir ve aköz hümöre geçen ilacın tamamı, korneayı geçerken hidrolize olur.

### Dağılım:

İnsanlarda yapılan çalışmalar, ilacın topikal olarak uygulamasından 2 saat sonra, aköz hümörde maksimum konsantrasyonuna eriştiğini göstermektedir. Maymunlarda topikal uygulama sonrasında latanoprost esasen ön segment, konjunktiva ve göz kapaklarına dağılmaktadır. İlacın yalnızca çok küçük bir miktarı arka segmente ulaşmaktadır.

3 aylık rasgele seçilen bir pilot çalışmada 30 hipertansiyon veya glokomatöz olan hastalarda, latanoprost plazma seviyeleri ölçülmüştür ve damlatmadan 30 dakika sonra hemen hemen tüm hastalarda değerler LOQ (40 pg/ml)'nin altına düşmüştür

### Biyotransformasyon:

Göz içinde latanoprostun asitinin metabolizması pratikte yoktur. Ana metabolizma karaciğerde olur. İnsanlarda plazmadaki yarı ömrü 17 dakikadır.

### Eliminasyon:

Ana metabolitler, 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerdir ve idrarla atılır.

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

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 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 mcg/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.

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

Kronik oküler toksisite çalışmalarında, 6 mcg/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.

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<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.

Latanoprost hayvan çalışmalarında, erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Sıçanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmalarında latanoprostun intravenöz dozlarında (5, 50 ve 250 mikrogram/kg/gün) embriyotoksisite elde edilmemiştir. Buna rağmen tavşanlarda 5 mikrogram/kg/gün ve daha yüksek dozlarda uygulandığında embriyoletal etkileri uyarmıştır.

5 mikrogram/kg/gün doz (hemen hemen klinik dozun 100 katı) yeniden soğurulmanın ve düşüğün son insidensinde artıl ve fötal ağırlıkta azalma ile karakterize edilmiş belirgin bir embriyofötal toksisiteye neden olmaktadır.

Teratojenik potansiyele sahip olduğu görülmemiştir.

#### *Oküler toksisite*

Latanoprost göz damlasının, hayvanlarda 28 gün boyunca günde 2 kez oküler uygulaması herhangi bir lokal ya da sistematik toksik etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Makrogol gliserol hidroksi stearat 40

Sorbitol (E 420)

Karbomer 974P

PEG 400

Disodyum edetat

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

Folyo açıldıktan sonra 7 gün içinde, tek dozluk flakonlar kullanılabilir.

Tek dozluk flakon ilk açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Her kullanımdan sonra kalan kısım atılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her biri 0,2 mL çözelti içeren 0,4 mL'lik 30 adet tek dozluk flakon 5 adet koruyucu folyo içinde kullanıma sunulmaktadır (30 adet flakon/kutu).

### **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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş  
Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde  
No:10B/49 Çankaya/ANKARA

**8. RUHSAT NUMARASI**

2019/233

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

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**