

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LATISSE % 0.03 steril oftalmik çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bimatoprost 0.3 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.05 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril oftalmik çözelti
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LATISSE, uzunluk, kalınlık ve renk koyuluğunu artırmak suretiyle kirpik hipotrikozu tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde bir kez, geceleri yatmadan önce uygulanır.

Uygulama şekli:

Makyajdan arındırılmış ve temizlenmiş yüze uygulanır. Uygulamaya başlamadan önce kontakt lenslerin çıkarılması gerekir. Ürün kutusu içinde bulunan tek kullanımlık steril aplikatörden biri alınarak üzerine 1 damla Latisse damlatılır, üst göz kapağında kirpik dipleri boyunca uzanan hatta eşit bir biçimde uygulanır.

Üst göz kapağı kenarındaki kirpik büyüme hattında dışarı taşmayan hafif bir nemlilik hissi oluşmalı. Üst göz kapağı kenarından taşan fazla çözelti temiz bir mendil ile silinmelidir. Aplikatör bir kez kullanıldıktan sonra atılmalıdır. Aynı işlem yeni bir steril aplikatör kullanılarak diğer göz kapağı kenarına da uygulanmalıdır.

LATISSE'i uygulamak için aynı aplikatör tekrar kullanılmamalıdır veya başka bir fırça/aplikatör kullanılmamalıdır.

Alt göz kapağı kirpik hattında kullanılmaz (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yapılacak ilave LATISSE uygulaması kirpiklerin daha fazla uzamasını sağlamayacaktır.

Tedavi kesildiğinde, kirpik büyümesinin tedavi öncesindeki seviyeye dönmesi beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu hasta popülasyonu için herhangi bir spesifik veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Uzun süreli kronik kullanımın ardından artan pigmentasyona ilişkin potansiyel güvenlik kaygılarından dolayı 16 yaş altı pediyatrik hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı ve diğer yetişkin hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından hiçbir genel farklılık gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

LATISSE, bimatoprost veya diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hassasiyeti olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Göz içi basıncı üzerine etkileri

Bimatoprost, yüksek intraoküler basıncı (GİB) olan hastalarda doğrudan göze uygulandığında GİB'i düşürür. Yapılan klinik çalışmalarda, yüksek GİB'i olan veya olmayan hastalarda kullanılan LATISSE GİB'i düşürmüştür, ancak bu düşüş klinik kaygı yaratacak büyüklüğe olmamıştır.

Bimatoprost ile yapılan oküler hipertansiyon çalışmalarında, gözün günde bir dozun üzerinde bimatoprost maruz kalmasının intraoküler basınç düşürücü etkiyi azaltabileceği gösterilmiştir. Yüksek intraoküler basınç tedavisi için bimatoprost veya diğer prostaglandin analoglarını kullanan hastalarda, eş zamanlı LATISSE kullanımı GİB'de istenen düşüşü engelleyebilir. GİB'in düşürülmesi için bimatoprost da dahil olmak üzere prostaglandin analoglarını kullanan hastalar, LATISSE'i yalnızca doktorlarına danıştıktan sonra kullanmalı ve intraoküler basınç değişiklikleri açısından takip edilmelidir.

İris pigmentasyonu

Bimatoprost uygulandığında iris pigmentasyonunda artış meydana gelmiştir. Hastalar, kalıcı olması muhtemel olan kahverengi iris pigmentasyonu potansiyeli hakkında bilgilendirilmelidir (Bkz. İstenmeyen etkiler).

Pigmentasyon değişikliğinin nedeni, melanosit sayısındaki artıştan ziyade melanositlerdeki melanin içeriğinde oluşan artıştır. Pigmentasyon artışının uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Bimatoprost uygulamasıyla görülen iris rengi değişiklikleri birkaç ay ila yıl boyunca fark edilemeyebilir. Tipik olarak, göz bebeği etrafında oluşan kahverengi pigmentasyon eş merkezli olarak iris çevresine doğru yayılır ve irisin tamamı veya bir kısmı daha kahverengimsi renk alır. İristeki renkli noktalanmalar veya lekelerin tedaviden etkilenmediği görülmüştür.

Göz Kapağı Pigmentasyonu

Bimatoprostun periorbital pigmentli dokularda veya kirpiklerde pigment değişikliklerine (koyulaşma) neden olduğu bildirilmiştir. Bimatoprost uygulandığı sürece pigmentasyonun artması beklenmektedir, ancak çoğu hastada bimatoprost tedavisi durdurulduktan sonra geri döndürülebilir nitelikte olduğu bildirilmiştir.

Tedavi Alanı Dışında Tüyenme

LATISSE'in cilt yüzeyiyle tekrarlanan şekilde temas ettiği alanlarda tüyenme potansiyeli bulunmaktadır. LATISSE'in yalnızca ürünle birlikte verilen steril aplikatörler kullanılarak kirpik kökünde üst göz kapağı sınırı derisine uygulanması ve yanak veya diğer cilt alanlarına akmasını önlemek için göz kapağı sınırındaki fazla LATISSE'in dikkatlice silinmesi önemlidir.

İntraoküler İnflamasyon

İnflamasyon alevlenebileceğinden LATISSE, aktif intraoküler inflamasyonu olan (örn. üveit) hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Maküler Ödem

Yüksek GİB için bimatoprost tedavisi uygulandığı sırasında, sistoid maküler ödem de dahil olmak üzere maküler ödem bildirilmiştir. LATISSE, afakik hastalarda, yırtık arka lens kapsülü olan psödo fakik hastalarda veya bilinen maküler ödem risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

LATISSE'in veya Aplikatörlerin Kontaminasyonu

LATISSE şişesi kullanım sırasında zarar görmeyecek şekilde saklanmalıdır. LATISSE'in, belirtildiği gibi, her göz için ayrı tek kullanımlık aplikatöre damlatılarak kullanılması önemlidir. Şişe ucunda bulaşma olabileceğinden, ucun herhangi bir başka yüzeye temas etmesine izin verilmemelidir. Ürünle birlikte verilen steril aplikatörler yalnızca tek bir göz için kullanılmalı ve ardından atılmalıdır; aplikatörlerin tekrar kullanımı bulaşma ve enfeksiyon potansiyelini artırır. Çok dozlu topikal oftalmik ürün kullanımıyla ilişkili olarak bakteriyel keratit bildirimleri bulunmaktadır.

Kontakt Lenslerle Kullanım

LATISSE benzalkonyum klorür içermektedir. Benzalkonyum klorür gözde irritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşime dair veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Teratojenik etkiler: Gebe fare ve sıçanlarda yapılan embriyo/fetal gelişim çalışmalarında, amaçlanan maksimum insan maruziyetinden sırasıyla en az 33 veya 97 kat fazla oral bimatoprost dozlarında (kornea veya konjunktival keseye topikal oftalmik uygulamanın ardından tespit edilen kan EAA düzeylerine dayalı olarak) düşük gözlenmiştir.

Amaçlanan maksimum insan maruziyetinin en az 41 katı olan dozlarda, annenin gebelik süresi kısalmış, ölü fetüs insidansı, geç resorpsiyon, peri ve postnatal yavru mortalitesi artmış ve yavru vücut ağırlıkları azalmıştır.

Gebe kadınlarda bimatoprost % 0,03 oftalmik çözelti uygulanarak yapılan yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma bulunmamaktadır. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insan yanıtını öngörmediği için, **LATISSE** gebelik sırasında yalnızca potansiyel faydalarının fetüse yönelik potansiyel risklere ağır basması halinde uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda bimatoprostun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte hayvan çalışmalarında bimatoprostun anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Çoğu ilaç anne sütüne geçtiğinden, **LATISSE** emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Gerekli olmadıkça anne emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak insanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir.

Bimatoprost, 0,6 mg/kg/gün'e kadar dozlarda erkek veya dişi sıçanlarda doğurganlığı etkilememiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Bütün oküler ilaçlarda olduğu gibi, görmede geçici bulanıklık olabilir böyle durumlarda, araç veya makine kullanmaya başlamadan önce bulanıklığın geçmesi beklenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik Çalışma Deneyimleri

Aşağıdaki bilgiler, 278 yetişkin hastanın dört aylık tedavi süresince değerlendirildiği çok merkezli, çift maskeli, randomize, araç kontrollü, paralel klinik çalışma sonuçlarına dayalıdır.

Sıklık kategorileri:

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).

Göz hastalıkları:

Yaygın: Gözde kaşıntı, konjonktival hiperemi, gözde iritasyon, göz kuruluğu belirtileri, periorbital eritem

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Deride hiperpigmentasyon

Bimatoprost, göz içi basıncını düşürmek için intraoküler yolla uygulandığında bildirilen istenmeyen etkiler; göz kuruluğu, görme bozukluğu, gözde yanma, gözde yabancı cisim varmış hissi, gözde ağrı, blefarit, katarakt, yüzeysel noktalı keratit, göz akıntısı, göz yaşarması, fotofobi, alerjik konjunktivit, astenopi, iris pigmentasyonunda artış, konjonktival ödem, anormal kıllanma, iris iltihabı, enfeksiyonlar (temelde soğuk algınlığı ve üst solunum yolları enfeksiyonları), baş ağrısı ve asteniye içermiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Klinik uygulamada **LATISSE**'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, bilinmeyen boyuttaki bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklık tahminleri yapılamamıştır. Ciddiyetleri,

bildirilme sıklıkları, **LATISSE** ile olası nedensel ilişkileri veya bu faktörlerin birleşimi nedeniyle dahil edilmek üzere seçilen reaksiyonlar şunlardır: yanma hissi (göz kapağı), gözde şişme, göz kapağı irritasyonu, göz kapağı ödemi, göz kapağında kaşıntı, iris hiperpigmentasyonu, göz yaşı salgısında artış, madarozis ve trikoreksis (sırasıyla geçici birkaç kirpik kaybı ile kesitler halinde kirpik kaybı arasında değişen kayıplar ve geçici kirpik kopması), göz kapağı çukurunun derinleşmesiyle ilişkili periorbital ve göz kapağı değişiklikleri, döküntü (göz kapakları ve periorbital bölgeyle sınırlı maküler, eritematöz ve pruritik), ciltte renk değişikliği (periorbital) ve bulanık görme.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oküler uygulamayı takiben herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı söz konusu olursa, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, Prostaglandin analogları
ATC kodu: S01EE03

Etki mekanizması:

Bimatoprost, yapısal bir prostaglandin analogudur. Her ne kadar kesin etki mekanizması bilinmiyor olsa da, kirpik gelişiminin, kıl oranını artırması ve anagen veya büyüme fazının süresi sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir.

Klinik Çalışmalar

LATISSE, dört ay boyunca tedavi edilen 278 yetişkin hastayla yapılan çok merkezli, çift maskeli, randomize, araç kontrollü, paralel bir klinik çalışmada genel kirpik belirginliği üzerindeki etkisi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın birincil etkililik sonlanma noktası, tedavi periyodunun başlangıcından sonuna kadar (hafta 16), 4 puanlı Global Kirpik Değerlendirmesi (GKD) ölçeğinde en az 1 derece artış olarak ölçülen genel kirpik belirginliği artışı olmuştur. GKD puanıyla ölçüldüğü üzere, **LATISSE**, taşıyıcıdan daha etkili olurken, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar 8 hafta, 12 hafta ve 16 haftalık (birincil son nokta) tedavi sürelerinde gözlenmiştir.

Tablo 1 Genel Kirpik Değerlendirmesi'nde başlangıca göre en az 1 derece artış gösteren gönüllü sayısı (%) (Birincil Etkililik Sonlanma Noktası – Hafta 16)

Hafta	LATISSE N=137 N (%)	Taşıyıcı N=141 N (%)
1	7 (%5)	3 (%2)
4	20 (%15)	11 (%8)
8	69 (%50)	21 (%15)
12	95 (%69)	28 (%20)
16	107 (%78)	26 (%18)
20	103 (%79)	27 (%21)

Bu çalışmada hastalar aynı zamanda **LATISSE**'in, kirpik uzunluğu, kalınlığı ve koyuluğu üzerindeki etkisi açısından da değerlendirilmiştir. Kirpik uzunluğu, dolgunluğu/kalınlığı ve koyuluğunu değerlendiren dijital görüntü analiziyle ölçülen, başlangıca göre kirpik iyileşmeleri hafta 8, 12 ve 16'da bimatoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha belirgin olmuştur.

Tablo 2

Hafta 16'daki etkililik sonlanma noktası (Başlangıca Göre Ortalama Değişiklik)	LATISSE	Taşıyıcı
Kirpik gelişimi (uzunluk) (mm; % artış)	N=137 1.4; %25	N=141 0.1; %2
Dolgunluk/kalınlık (mm ² ; % artış)	N=136 0,7; %106	N=140 0.1; %12
Kirpik koyuluğu (yoğunluk*; koyuluktaki % artış)	N=135 -20,2; % -18	N=138 -3,6; %- 3

* negatif değer, kirpik koyulaşmasını temsil etmektedir.

16 haftalık tedavi periyodunu 4 haftalık tedavi sonrası periyot takip etmiş, bu periyot esnasında bimatoprostun etkileri başlangıç düzeyine dönmeye başlamıştır. Daha uzun süre kullanılmamasının ardından kirpik gelişimi üzerindeki etkisinin azalması beklenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İki hafta süreyle 15 sağlıklı gönüllünün her iki gözüne (kornea ve/veya konjunktival kese) günde bir kez bir damla % 0.03 bimatoprost'un uygulanmasından sonra, kan konsantrasyonları dozlamadan sonra 10 dakika içinde pik seviyesine ulaşmış ve dozlamadan sonra 1,5 saat içinde çoğu gönüllüde alt tespit sınırının (0.025 ng/ml) altına düşmüştür. Ortalama C_{maks} ve EAA_{0-24saat} değerleri, 7. ve 14. günlerde sırasıyla yaklaşık 0.08 ng/ml ve 0.09ng•sa/ml'lik değerlerle benzer olmuştur. Bu da, oküler dozlamadan sonraki ilk hafta içinde kararlı bir ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığını göstermektedir. Zaman içinde anlamlı bir sistemik ilaç birikimi görülmemiştir.

Dağılım:

Bimatoprost, 0.67 L/kg'lik kararlı hal dağılım hacmiyle vücut dokularına orta düzeyde dağılır. İnsan kanında, bimatoprost esas olarak plazmada bulunur. Bimatoprost'un yaklaşık %12'si insan plazmasında bağlanmamış halde kalır.

Biyotransformasyon:

Bimatoprost, sistemik dolaşıma eriştikten sonra kanda dolaşan esas maddelerden biridir. Ardından bimatoprost çeşitli metabolitleri oluşturmak için oksidasyon, N-deetilasyon ve glukuronidasyona uğrar

Eliminasyon:

Altı sağlıklı gönüllüye intravenöz radyoetiketli bimatoprost (3,12 mcg/kg) dozu uygulandıktan sonra, değişmeyen ilacın maksimum kan konsantrasyonu 12,2 ng/mL olmuş ve yaklaşık 45 dakikalık eliminasyon yarı ömrüyle hızla azalmıştır. Bimatoprostun total kan klerensi 1,5 L/hr/kg olmuştur. Uygulanan dozun %67'ye kadarı idrarda %25'i de dışkıyla atılmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenesis, Mutajenesis, Üreme Yeteneği

Bimatoprost, 104 hafta boyunca sırasıyla 2 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (sırasıyla topikal korneal ve/veya konjunktival kese uygulamasından sonra kan EAA düzeylerine dayalı olarak önerilen insan maruziyetinin yaklaşık 192 ve 291 katı) oral gavajla uygulandığı fare ve sıçanlarda karsinojenik olmamıştır.

Bimatoprost; Ames testinde, fare lenfoma testinde veya in vivo fare mikronukleus testlerinde mutajenik veya klastojenik olmamıştır.

Bimatoprost, 0,6 mg/kg/gün'e kadar dozlarda erkek veya dişi sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat
Sodyum klorür
Sitrik asit monohidrat
Hidroklorik asit veya Sodyum hidroksit
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Ambalaj açıldıktan sonra 28 gün içinde kullanılmalıdır ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Karton kutuda 60 adet steril, tek kullanımlık aplikatörler ile beraber, vidalı kapaklı, 5 mL'lik şişelerde 3 ml olarak bulunmaktadır.

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 Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Allergan İlaçları Ticaret A.Ş.
Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad.
İz Plaza Giz, Kat: 12
Maslak-Şişli, 34398 İstanbul

Tel : 0212 365 50 00
Faks : 0212 290 72 11

8. RUHSAT NUMARASI

2014/500

9. İLK RUHSAT TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.06.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ