

## 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 gözkapağı 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 pediatrik 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 bimatoprostta 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 değışikliklerine (koyulaşma) neden olduğu bildirilmiştir. Bimatoprost uygulandığı sũrece pigmentasyonun artması beklenmektedir, ancak çoğu hastada bimatoprost tedavisi durdurulduktan sonra geri dũndũrũlebilir nitelikte olduğu bildirilmiştir.

#### Tedavi Alanı Dışında Tũylenme

LATISSE'in cilt yũzeyiyle tekrarlanan şekilde temas ettiği alanlarda tũylenme potansiyeli bulunmaktadır. LATISSE'in yalnızca ũrũnle birlikte verilen steril aplikatũrler kullanılarak kirpik kũkũnde ũst gũz kapağı sınırı derisine uygulanması ve yanak veya diğer cilt alanlarına akmasını ۆnlemek için gũz kapağı sınırındaki fazla LATISSE'in dikkatlice silinmesi ۆnemlidir.

#### İntraokũler İnflamasyon

İnflamasyon aevlenebileceğinden LATISSE, aktif intraokũler inflamasyonu olan (ۆm. ũveit) hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

#### Makũler ۆdem

Yũksek GİB için bimatoprost tedavisi uygulandığı sırasında, sistoid makũler ۆdem de dahil olmak ۆzere makũler ۆdem bildirilmiştir. LATISSE, afakik hastalarda, yırtık arka lens kapsũlũ olan psũdofakik hastalarda veya bilinen makũler ۆdem risk faktũrleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### LATISSE'in veya Aplikatũrlerin Kontaminasyonu

LATISSE şişesi kullanım sırasında zarar gũrmeyecek şekilde saklanmalıdır. LATISSE'in, belirtildiği gibi, her gũz için ayrı tek kullanımlık aplikatũre damlatılarak kullanılması ۆnemlidir. şişe ucunda bulaşma olabileceğinden, ucun herhangi bir başka yũzeyle temas etmesine izin verilmemelidir. ۆrũnle birlikte verilen steril aplikatũrler yalnızca tek bir gũz için kullanılmalı ve ardından atılmalıdır; aplikatũrlerin tekrar kullanımı bulaşma ve enfeksiyon potansiyelini artırır. Çok dozlu topikal oftalmik ũrũn kullanımıyla ilişkili olarak bakteriyel keratit bildirimleri bulunmaktadır.

#### Kontakt Lenslerle Kullanım

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

#### 4.5 Diğer tıbbi ũrũnlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ũrũnlerle etkileşime dair veri bulunmamaktadır.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

##### ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolũ (Kontrasepsiyon)

ocuk 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, LATTISSE 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, LATTISSE 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 kullanımı 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, konjunktival 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, konjunktival ödem, anormal kıllanma, iris iltihabı, enfeksiyonlar (temelde soğuk algınlığı ve üst solunum yolları enfeksiyonları), baş ağrısı ve asteniye içermiştir.

### **Pazarlama Sonrası Deneyim**

Klinik uygulamada LATTISSE'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, bilinmeyen boyuttaki bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklık tahminleri yapılamamıştır. Ciddiyetleri, bildirilme sıklıkları, LATTISSE ile olası nedensel ilişkileri veya bu faktörlerin birleşimi nedeniyle dahil edilmek üzere seçilen reaksiyonlar şunlardır: gözde şişme, göz kapağı ödemi, aşırı duyarlılık (lokal alerjik reaksiyonlar), 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 (maküler ve eritematöz), ciltte renk değişikliği (periorbital) ve bulanık görme.

### **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 99)

### **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**

LATTISSE, 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, LATTISSE, 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 <sup>2</sup> ; % 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.

LATISSE'nin kullanımı kemoterapi sonrasında veya alopesi areatası olan pediatrik hastalarda ve tıbbi bir durum ile ilişkili olmayan hipotrikozisi olan ergenlerde 16 haftalık, çift maskeli, randomize, araç kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Yeni güvenilirlik konuları gözlenmemiştir. Genel Kirpik Değerlendirme sonuçları Tablo 3'de sunulmaktadır.

**Tablo 3 Genel Kirpik Değerlendirmesi'nde 4. ayda başlangıca göre en az 1 derece artış gösteren denek sayısı (%)**

	Yaş aralığı (yıl)	LATISSE®	Taşıyıcı	Fark (%95 CI)
Hipotrikozisi olan Ergenler (N=40)	15 - 17	19/26 (%73)	1/14 (%7)	%66 (%44, %88)
Kemoterapi Sonrası Pediatrik Hastalar (N=16)	5 - 17	11/13 (%85)	3/3 (%100)	-%15 (-%35, %4)
Alopesi Areatası olan Pediatrik Hastalar (N=15)	5 - 17	4/9 (%44)	2/6 (%33)	%11 (-%39, %61)

## 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 güvenilirlik verileri

#### Karsinojenite:

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.

Mutajenite:

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

Fertilite:

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 niteliği ve içeriği**

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 Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

Allergan İlaçları Ticaret A.Ş.  
Bilim Sokak, No: 5  
Sun Plaza, Kat: 21-22-23  
Maslak, Sarıyer  
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**