

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VYZUBUN %0,024 göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL çözelti etkin madde olarak 0,24 mg latanoprosten bunod içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her 1 mL çözeltide;

Benzalkonyum klorür: 0,2 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti

Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, renksizden sarıya çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VYZUBUN, açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda göz içi basıncının (GİB) düşürülmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen dozaj, etkilenen göz(ler)in konjonktival kesesine akşamları günde bir kez bir damladır. VYZUBUN'u günde bir kereden fazla uygulamayınız çünkü prostaglandin analoglarının daha sık uygulanmasının göz içi basıncını düşürme etkisini azaltabileceği gösterilmiştir.

Eğer bir doz atlanmışsa, tedavi bir sonraki normal doz ile devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Herhangi bir göz damlasında olduğu gibi, olası sistemik absorpsiyonu azaltmak için, medial kantustaki (punktal oklüzyon) lakrimal kesenin bir dakika süresince kompresyonu önerilmektedir.

VYZUBUN, göz içi basıncını düşürmek için diğer topikal oftalmik müstahzarlar ile eş zamanlı olarak kullanılacaksa, her müstahzarı en az beş (5) dakika aralıklarla uygulanmalıdır.



VYZUBUN uygulanmadan önce kontakt lensler çıkarılmalıdır. Kontakt lensler uygulamadan 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Çözeltinin kontaminasyonunu önlemek için, damlalık ucu gözle, çevresindeki dokularla, parmaklarla veya herhangi bir başka yüzeyle temas etmemelidir. Kontamine çözeltinin kullanılması, ciddi göz hasarına ve ardından görme kaybına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Latanoprosten bunod bu özel hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır..

Pediyatrik popülasyon:

Uzun süreli kronik kullanımı takiben artan pigmentasyonla ilgili potansiyel güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaş ve altındaki pediyatrik hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar ve diğer yetişkin hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından genel klinik farklılıklar gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

VYZUBUN, latanoprosten bunod ve içerdiği diğer yardımcı maddelere hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

VYZUBUN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pigmentasyon:

VYZUBUN, pigmente dokularda değişikliklere neden olabilir. Prostaglandin analogları ile en sık bildirilen değişiklikler iris ve periorbital dokuda (göz kapağı) pigmentasyon artışıdır. Bugüne kadarki deneyimler periorbital cilt rengi değişikliğinin kalıcı olmadığını göstermektedir.

Latanoprosten bunod oftalmik çözelti uygulandığı sürece, pigmentasyonun artması beklenir. Pigmentasyon değişimi, melanositlerin sayısındaki artıştan ziyade melanositlerdeki melanin içeriğinin artmasından kaynaklanır. Latanoprosten bunod kullanımının kesilmesinden sonra, iris pigmentasyonu olasılıkla kalıcı olurken, hastadaki periorbital doku pigmentasyonu ve kirpik değişikliklerinin çoğunun geri dönüşlü olması muhtemeldir. Tedavi kesildikten sonra renk değişikliği ilerlememektedir, ancak o ana kadar oluşan değişiklikler kalıcı olabilmektedir. Pigmentasyon artışının uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

İristeki renk değişimi aylar veya yıllar içerisinde fark edilmeyebilir. Tipik olarak, göz bebeği etrafındaki kahverengi pigmentasyon eş merkezli olarak irisin çevresine doğru yayılır ve irisin tamamı veya iris parçaları daha kahverengi bir hal alır. İris lekeleri veya çillerinin tedaviden etkilenmediği görülmüştür. VYZUBUN dahil olmak üzere prostaglandin analogları alan



hastalar, kalıcı değişiklikler de dahil olmak üzere pigmentasyon artışı olasılığından haberdar edilmelidir. Latanoprosten bunod oftalmik çözelti ile tedaviye, iris pigmentasyonu gelişen hastalarda devam edilebilir, bu hastalar düzenli olarak muayene edilmelidir. Tek taraflı tedavide kalıcı heterokromi oluşabilir.

Ayrıca, latanoprost içeren ürünlerle elde edilen deneyime göre, bu etki özellikle mavi-kahverengi, gri-kahverengi, yeşil-kahverengi veya sarı-kahverengi gibi karma renkli irisleri olanlarda daha çok görülür. 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. 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 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 kullanmaya devam edilebilir.

Kirpik değişiklikleri:

Hastalara ayrıca VYZUBUN ile tedavi sırasında tedavi edilen gözde kirpik ve vellus kıllarındaki değişim olasılığı hakkında bilgi verilmelidir. Bu değişiklikler, kirpiklerin uzunluk, kalınlık, pigmentasyon, kirpik veya vellus kılı sayısı ve/veya kirpik büyümesinin yönü bakımından gözler arasında bir eğitsizlik ile sonuçlanabilir. Kirpik değişiklikleri genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür.

İntraoküler inflamasyon:

VYZUBUN, intraoküler inflamasyon öyküsü olan hastalarda (iritis/üveit) dikkatli kullanılmalı ve durumu şiddetlendirebileceğinden, genellikle aktif intraoküler inflamasyonlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Maküler ödem:

Prostaglandin analogları ile tedavi sırasında kistoid maküler ödem (diyabetik retinopati ve retinal ven oklüzyonu gibi) dahil olmak üzere maküla ödemi bildirilmiştir. VYZUBUN afakik hastalarda, yırtık posterior lens kapsülü veya ön kamara lensleri olan psödotakik hastalarda veya maküla ödemi için bilinen risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.



Bakteriyel ve viral keratit:

Topikal oftalmik ürünlerin çoklu dozlu ambalajlarının kullanımıyla ilişkili bakteriyel keratit olguları bildirilmiştir. Bu ürünler çoğu zaman, eş zamanlı bir kornea hastalığı veya oküler epitelyal yüzeyde bir bozulma olan hastalar tarafından yanlışlıkla kontamine edilmektedir.

Latanoprost, herpetik keratit öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aktif herpes simpleks keratiti durumunda ve özellikle prostaglandin analoglarıyla ilişkili olarak tekrarlayan herpetik keratit öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Kontakt lensler ile birlikte kullanım:

VYZUBUN benzalkonyum klorür içerdiğinden, kontak lensler VYZUBUN uygulamasından önce çıkarılmalıdır. Göz irritasyonuna neden olabilir. Yumuşak kontak lenslerle temasından kaçınınız. Lensler uygulamadan 15 dakika sonra yeniden takılabilir. Yumuşak kontak lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Ayrıca, latanoprost içeren ürünlerle ilgili aşağıdaki uyarılar VYZUBUN için de dikkate alınmalıdır.

Kronik açılı glokom, açık açılı glokom, psödotakik açık açılı glokom ve pigmenter glokomu olan hastalarda kullanım:

Latanoprostun kronik açılı glokom, açık açılı glokom, psödotakik açık açılı glokom ve pigmenter glokomu olan hastalarda kullanımı ile ilgili limitli deneyim vardır. Latanoprostun inflamatuvar ve neovasküler glokomda, inflamatuvar oküler durumlarda veya konjenital glokomda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Latanoprostun gözbebeğine hiç etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır ancak kapalı açılı glokomda herhangi bir deneyim mevcut değildir. Bu sebeple, daha fazla bilgi edinilene kadar bu durumlardaki kişilerde latanoprost dikkatle kullanılmalıdır.

Astımı olan hastalarda kullanım:

Latanoprostun astımı olan hastalarda deneyimi sınırlıdır, ancak latanoprost ile 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).

Katarakt ameliyatı sonrası kullanım:

Katarakt ameliyatının peri-operatif döneminde latanoprost kullanımıyla ilgili çalışma verileri sınırlıdır. Bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Yardımcı madde:

Bu ilaç her 1 mL başına 0,2 mg benzalkonyum klorür içerir. Mevcut sınırlı veriye göre çocuklardaki advers olay profilinde erişkinlere nazaran farklılık bulunmamaktadır. Genel olarak, yine de, çocuklarda göz, verilen bir uyarıcıya erişkinlerdeki göze nazaran daha güçlü reaksiyon gösterir.

Benzalkonyum klorürün göz irritasyonuna, kuru göz semptomlarına neden olduğu rapor



edilmiştir ve gözyaşı filmini ve korneal yüzeyi etkileyebilmektedir. Kuru göz hastalarında ve korneanın zayıf olabileceği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar uzun dönem kullanımda izlenmelidir.

Benzalkonyum klorür yumuşak kontakt lensler tarafından emilebilir ve kontakt lenslerin rengini değiştirebilir. Bu ilacı kullanmadan önce kontakt lensleri çıkarmalı ve 15 dakika sonra takılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Latanoprosten bunodun diğer ilaçlarla etkileşimi, plazmada latanoprosten bunod ve metabolitleri olan latanoprost asidi ve bütandiol mononitratın (nitrik oksit veren kısım) önemli bir sistemik maruziyeti tespit edilmediğinden değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, latanoprosten bunod, latanoprost asidi ve bütandiol mononitratın sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme veya indüklemeye potansiyeli çok düşüktür.

İlaç-ilaç, ilaç-gıda, ilaç-bitki, ilaç-laboratuvar ve ilaç-yaşam tarzı etkileşimleri araştırılmamıştır. İki prostaglandin analogunun birlikte oftalmik uygulamasını (göze uygulanmasını) takiben GİB’de yükselmeler rapor edilmiştir. Bu nedenle, iki veya daha fazla prostaglandin, prostaglandin analogu veya prostaglandin türevi ilaçların kullanılması önerilmez.

In vitro (laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan) çalışmalar, timerosal içeren göz damlaları, VYZUBUN’da kullanılan koruyucu olan benzalkonyum klorür ile karıştırıldığında çökelme meydana geldiğini göstermiştir. Bu tür ilaçlar kullanılıyorsa uygulamalar arasında en az 5 dakika ara olmalıdır.

Latanoprosten bunod ile spesifik etkileşim verisi mevcut değildir. Eğer birden fazla topikal oftalmik tıbbi ürün kullanılacaksa uygulamalar arasında en az beş (5) dakika olmasına dikkat edilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda VYZUBUN kullanımı ve/veya VYZUBUN kullanan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliği ile ilgili bilgi mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

VYZUBUN'un gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

VYZUBUN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İlaçla ilgili riskler hakkında bilgi sağlayacak, gebelik sırasında latanoprosten bunod kullanımıyla ilgili herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır.

Latanoprosten bunod, tavşanlarda düşük, ölü doğum ve fetal zarara neden olmuştur. Latanoprosten bunodun gebe tavşanlarda, intravenöz olarak (IV) klinik dozun $\geq 0,28$ katı maruziyetinin, abortif ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. ≥ 20 mcg/kg/gün (klinik dozun 23 katı) dozlar %100 embriyofetal ölüme yol açmıştır. Tavşan fetüslerinde görülen yapısal anomaliler arasında büyük damar ve aortik ark damarlarında anomaliler, kubbe şeklinde kafa, sternebral ve vertebral iskelet anomalileri, ekstremitte hiperekstansiyonu ve malrotasyonu, abdominal distansiyon ve ödem yer alır. Latanoprosten bunod, sıçanlara 150 mcg/kg/gün (klinik dozun 87 katı) IV uygulandığında teratojenik olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Endike popülasyon için majör doğum kusurları ve düşüğün arka plan riski bilinmemektedir. Bununla birlikte, ABD'deki genel popülasyonun klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurlarının arka plan riski, %2 ila 4 ve düşüğün arka plan riski %15 ila %20'dir.

Laktasyon dönemi

Latanoprosten bunodun aktif maddesi ve metabolitleri anne sütüne geçebilir ve bu nedenle, VYZUBUN emziren annelerde kullanılmamalıdır veya emzirme durdurulmalıdır

Üreme yeteneği/Fertilite

VYZUBUN ile üreme yeteneği/fertilite çalışması yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tüm göz damlaları ile olduğu gibi, hastalar ilaç uygulanan gözde geçici bulanık görme, kızarıklık, ağrı veya kaşınma yaşayabilirler. Uygulama sırasında hastada görme bulanıklığı oluşursa hasta araç ve makine kullanmadan önce görme fonksiyonu net bir şekilde geri gelene kadar beklenilmelidir.



4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonların çoğu oküler sistem ile ilgilidir. Açık etiketli 5 yıllık latanoprost güvenlilik çalışmasında, hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Diğer oküler advers reaksiyonlar genellikle geçicidir ve doz uygulaması sırasında ortaya çıkar.

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:

Yaygın: Nazofarenjit

Seyrek: Herpetik keratit**

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Bilinmiyor: Baş dönmesi**

Göz hastalıkları:

Çok yaygın: İris hiperpigmentasyonu, hafif ila orta derecede konjonktival hiperemi, gözde iritasyon (yanma, kaşınma, batma ve yabancı cisim hissi), göz kirpiği ve ayva tüylerinde değişiklikler (uzunluk, kalınlık, pigmentasyon ve kirpik sayısında artış).

Yaygın: Çoğu semptomsuz punktat keratit, blefarit*, gözde ağrı, fotofobi, konjonktivit**

Yaygın olmayan: İntraoküler inflamasyon, konjonktival ödem, bulanık görme, punktat keratit ve yabancı cisim hissi, göz kapağında ödem*, kuru göz*, keratit**, görmede bulanıklık, kistoid maküler ödemin dahil olduğu maküler ödem**, üveit**

Seyrek: İritis**, korneal ödem**, korneal erozyon*, periorbital ödem*, trikiazis**, distikiazis*, iris kisti**, göz kapaklarında lokalize deri reaksiyonları*, göz kapağının palpebral derisinin koyulaşması*, psödopemfigoid oküler konjonktiva**

Çok seyrek: Göz kapağı sulkusunun derinleşmesiyle sonuçlanan periorbital ve göz kapağı değişiklikleri*

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Anjina, palpasyonlar**

Çok seyrek: Stabil olmayan anjina

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Astım**, öksürük, dispne, sinüs konjesyonu

Seyrek: Astımın alevlenmesi*



Gastrointestinal sistem hastalıkları:

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Hiperhidroz

Yaygın olmayan: Saç rengi değişiklikleri, saç problemleri, madarozis, pruritus, ürtiker, deri döküntüsü*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Miyalji**, artralji**.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Damlatma yerinde ağrı

Yaygın: Damlatma yerinde eritem

Yaygın olmayan: Göğüs rahatsızlığı, yorgunluk, damlatma yerinde rahatsızlık, damlatma yerinde hipersensitivite, damlatma yerinde irritasyon, damlatma yerinde lakrimasyon, damlatma yerinde reaksiyon, göğüs ağrısı**

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: İntraoküler basınç artışı, korneada renk değişikliği

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar:

Yaygın olmayan: Kimyasal göz yaralanması

**Bu advers reaksiyonlar etkin madde olarak latanoprost içeren ürünün verilerine dayanmaktadır.*

***Bu advers reaksiyonlar etkin madde olarak latanoprost içeren ürünün pazarlama sonrası deneyimine dayanmaktadır.*

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; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VYZUBUN'un (latanoprosten bunod) oküler uygulama ile ilgili olarak bir doz aşımı değerlendirmesi yapılmamıştır.

VYZUBUN'un etkin maddesi olan latanoprosten bunodun yanlışlıkla ağızdan alınması ile ilgili bir veri yoktur.



Latanoprost ise aşırı dozda verildiğinde, göz iritasyonu ve konjonktiva hiperemisi dışında göze ait herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır. Latanoprostun aşırı dozda alımı söz konusu olduğunda tedavi semptomatik olmalıdır.

Latanoprostun yanlılıkla ağızdan alınması durumunda, aşağıdaki bilgiler faydalı olabilir:

Bir şişe latanoprost, 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 latanoprostun 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; antiglokom preparatları ve miyotikler, prostaglandin analogları

ATC kodu: S01EE06

Etki mekanizması:

VYZUBUN'un, aköz hümörün hem trabeküler ağ hem de uveoskleral yoldan dışarı akışını artırarak göz içi basıncını düşürdüğü düşünülmektedir. İntraoküler basınç, glokom progresyonunda önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. İntraoküler basıncın azaltılması, glokoma bağlı görme alanı kaybı riskini azaltır.

Yüksek intraoküler basıncı olan gözlerde intraoküler basıncın düşmesi, ilk uygulamadan yaklaşık 1 ila 3 saat sonra başlamakta, maksimum etkiye 11-13 saat sonra ulaşmaktadır.

12 aya kadar olan klinik çalışmalarda, açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan ve ortalama 26,7 mmHg bazal göz içi basıncı (GİB) olan hastalarda, VYZUBUN'un günde bir kez (akşamları) uygulanmasının, GİB düşürücü etkisinin 7 ila 9 mmHg olduğu görülmüştür.

Latanoprostun bunodun göz içi basıncını düşürmedeki etkisi, sağlıklı gönüllülerde 24 saatlik bir süre boyunca ölçülmüştür. 24 gönüllü, 14 gün boyunca akşam yaklaşık 20:00'de her bir göze QD %0,024'lük 1 damla latanoprostun bunod oftalmik solüsyonu damlatmıştır. 14 günlük (2 hafta) tedavi sonrasında 24 saatlik izleme süresi boyunca tüm ölçülen zaman noktalarında çalışma popülasyonunda (tedavi amaçlı [ITT] ve protokol başına [PP]) göz içi basıncını düşürmede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (p-değeri <0,001) gözlenmiştir.



Klinik çalışmalar

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullarda gerçekleştirildiği için, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları doğrudan başka bir ilacın klinik çalışmalarında elde edilen oranlarla karşılaştırılmaz ve bu oranlar uygulamada gözlenen oranları yansıtamayabilir.

Latanoprosten bunod, 12 aya kadar süren 2 kontrollü klinik çalışmada 811 hastada değerlendirilmiştir. Latanoprosten bunod ile tedavi edilen hastalarda gözlenen en yaygın oküler advers reaksiyonlar: Konjonktival hiperemi (%6), göz iritasyonu (%5), göz ağrısı (%4) ve damlatma yeri ağrısı (%2) olmuştur.

Hastaların yaklaşık %0,7'si oküler hiperemi, konjonktival iritasyon, göz iritasyonu, göz ağrısı, konjonktival ödem, bulanık görme, punktat keratit ve yabancı cisim hissi gibi oküler advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Klinik araştırmalar çok özel koşullar altında yürütüldüğünden, klinik araştırmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları pratikte gözlenen oranları yansıtmayabilir ve başka bir ilacın klinik araştırmalarındaki oranlarla karşılaştırılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon bilgileri, ilaca bağlı advers olayları belirlemek ve oranları tahmin etmek için yararlıdır.

Faz 3 kontrollü klinik araştırmalar için herhangi bir tedavi grubundaki gönüllülerin ≥ 2 'sinde meydana gelen herhangi bir PT için sistem organ sınıfına (SOC) ve tercih edilen terime (PT) göre tüm Tedaviyle Ortaya Çıkan Advers Olayların (TEAE'ler) bir özeti aşağıda sunulmaktadır: Tablo 1. latanoprosten bunod ile tedavi edilen gönüllülerin ≥ 2 'sinde meydana gelen TEAE'ler, konjonktival hiperemi, göz iritasyonu, göz ağrısı ve damlatma yeri ağrısını içermektedir.

Tablo 1: Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve Tercih Edilen Terimler (PT)'e Göre Herhangi Bir Tedavi Grubundaki Gönüllülerin ≥ 2 'sinde Tüm Oküler Tedavi İle Ortaya Çıkan Advers Olaylar (TEAE)'in Özeti (Faz 3 Havuzu)

SOC PT	Latanoprosten bunod Oftalmik Solüsyon %0,024 (N = 811) n (%)	Timolol maleat %0,5 (N = 271) n (%)
Göz bozuklukları	178 (21,9)	32 (11,8)
Konjonktival hiperemi	52 (6,4)	4 (1,5)
Göz iritasyonu	37 (4,6)	7 (2,6)
Göz ağrısı	33 (4,1)	6 (2,2)
Genel bozukluklar ve uygulama yeri hastalıkları	28 (3,5)	7 (2,6)
Damlatma bölgesi ağrısı	17 (2,1)	5 (1,8)

Faz 3 klinik çalışmalarında, latanoprosten bunod grubundaki 11 (%1,4) gönüllü, çalışma gözünde en az 1 oküler TEAE'ye sahiptir ve bu durum tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Latanoprosten bunod ile tedavi edilen ve tedavinin kesilmesine neden olan gönüllüler için çalışma gözündeki en yaygın oküler TEAE, 2 (%0,2) gönüllü olmak üzere oküler hiperemidir.



Çoğu prostaglandinin yaygın bir yan etkisi olan konjonktival hiperemi, Faz 3 klinik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Çalışma gözünde ve tedavi edilen diğer gözde hafif veya orta düzeyde konjonktival hiperemisi olan gönüllülerin oranı, latanoprosten bunod ve %0,5 timolol maleat için çalışma ziyaretleri boyunca ve değerlendirilen zaman noktalarında latanoprosten bunod grubuna çapraz geçişle benzer olmuştur. Birkaç gönüllüde herhangi bir çalışma ziyaretinde ciddi konjonktival hiperemi gözlenmiştir. Her iki tedavi grubunda da, çalışma gözü ve tedavi edilen diğer göz için başlangıç seviyesine kıyasla, başlangıç sonrası çalışma ziyaretlerinde gönüllülerin biraz daha yüksek bir oranında hafif veya orta düzeyde konjonktival hiperemisi vardır. Çalışma gözünde veya tedavi edilen diğer gözde ciddi konjonktival hiperemisi olan birkaç gönüllü vardır. Değerlendirilen alt gruplarda (yaş, ırk grubu, cinsiyet, etnik köken, bölge, iris rengi ve önceki tedavi durumu) konjonktival hiperemide kayda değer bir farklılık yoktur.

Faz 2/3 havuzunda, latanoprosten bunod %0,024 ile tedavi edilen gönüllüler için çalışma gözündeki en yaygın TEAE'ler konjonktival hiperemi, ardından göz iritasyonu ve nazofarenjit olmuştur. Latanoprosten bunod %0,024 grubundaki toplam 42 (%3,8) gönüllü, damlatma bölgesi ağrısının TEAE'sini yaşamıştır. Faz 2/3 havuzu için herhangi bir tedavi grubundaki gönüllülerin ≥ 2 'sinde meydana gelen herhangi bir PT için SOC ve PT'ye göre tüm TEAE'lerin bir özeti Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen Terime göre Herhangi Bir Tedavi Grubundaki Gönüllülerin ≥ 2'sinde Acil Tedavi Gerektiren Tüm Advers Olayların Özeti (Faz 2/3 Havuz)			
	Latanoprosten bunod %0,024 (N=1119) n (%)	Timolol maleat 0,5% (N=294) n (%)	Latanoprost 0,005% (N=185) n (%)
Oküler			
Konjonktival hiperemi	87 (7,8)	4 (1,4)	5 (2,7)
Göz iritasyonu	51 (4,6)	7 (2,4)	4 (2,2)
Göz ağrısı	33 (2,9)	6 (2)	1 (0,5)
Oküler hiperemi	20 (1,8)	2 (0,7)	9 (4,9)
Punktat keratit	17 (1,5)	4 (1,4)	3 (1,6)
Damlatma bölgesi ağrısı	42 (3,8)	6 (2)	5 (2,7)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Nazofarenjit	53 (4,7)	4 (1,4)	2 (1,1)

Prostaglandin analoglarının kullanımında özel ilgi gerektiren TEAE'ler, Faz 3 klinik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Faz 3 kontrollü klinik çalışmalar için herhangi bir tedavi grubundaki gönüllülerde SOC ve PT'ye göre çalışma gözünde ve tedavi edilen diğer gözde görülen tüm önemli özel ilgi gerektiren TEAE'lerin özeti Tablo 3'te sunulmaktadır. Çalışma gözüyle ilişkili olan latanoprosten bunod grubundaki özel ilgi gerektiren TEAE'ler kirpik büyümesini içermektedir (1 [%0,1] gönüllü). Tedavi gözüyle ilişkili olan latanoprosten bunod grubundaki özel ilgi gerektiren TEAE'ler, kirpiklerin büyümesini ve iris hiperpigmentasyonunu (her biri 1 [%0,1] gönüllü) içermektedir.



Tablo 3: Özel İlgi Gerektiren Advers Olaylardan Acil Tedavi Gerektiren Oküler Advers Olaylar, Çalışma Gözü ve Tedavi Edilen Diğer Göz (Faz 3 Havuzu)		
SOC PT	Latanoprosten bunod Oftalmik Solüsyon %0,024 n (%)	Timolol maleat %0,5n (%)
Çalışma gözü	(N = 811)	(N = 271)
Göz bozuklukları	152 (18,7)	30 (11,1)
Kirpiklerin büyümesi	1 (0,1)	0
Diğer tedavi gözü	(N = 794)	(N = 269)
Göz bozuklukları	157 (19,8)	29 (10,8)
Kirpiklerin büyümesi	1 (0,1)	0
İris hiperpigmentasyonu	1 (0,1)	0

Latanoprosten bunod GİB düşürücü etkisi, açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu hastalarda, iki Faz 3 çalışma (LUNAR, Klinik Çalışma #769, APOLLO, Klinik Çalışma #770) dahil olmak üzere 1 yıla kadar bir dizi klinik çalışmada değerlendirilmiştir (Tablo 4). 12 aya kadar süren klinik çalışmalarda, ortalama başlangıç GİB'leri 26,7 mmHg olan açık açılı glokomlu veya oküler hipertansiyonlu hastalarda, latanoprosten bunodun GİB düşürücü etkisi günde bir kez %0,024 (akşamları) 7 ila 9 mmHg'ye kadar çıkmıştır. Latanoprosten bunod, GİB'i düşürmede kalıcı etkinlik ve birinci basamak ajan latanoprost ile karşılaştırılabilir oküler etkilerle ve önemli sistemik etkiler olmadan tolere edilebilir bir güvenlik profili göstermiştir. Çalışma popülasyonu, açık açılı glokom (OAG) veya oküler hipertansiyonu (OHT) olan erkekleri ve hamile olmayan kadınları içermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da 91 bölgede (APOLLO, Klinik Çalışma # 769; LUNAR, Klinik Çalışma # 770) iki faz 3, randomize, çok merkezli, çift maskeli, non-inferiorite, pivotal klinik çalışmalar yapılmıştır. Her iki çalışma da 3 aylık, çift maskeli bir etkinlik aşamasını ve ardından açık etiketli bir güvenlik uzatma aşamasını (APOLLO, 9 ay; LUNAR, 3 ay) içermiştir. Her iki çalışma birleştirildiğinde, başlangıçtaki ortalama (SD) günlük GİB, %0,024 QD latanoprosten bunoda randomize edilen gönüllülerde 26,7 (2,43) mmHg ve timolol %0,5'e randomize edilmiş gönüllülerde 26,5 (2,35) mmHg'dir. Birincil etkinlik sonlanım noktası, 2. hafta, 6. hafta ve 3. ayda 08:00, 12:00 ve 16:00'da ölçülen çalışma gözündeki GİB'dir. İkincil etkililik sonlanım noktaları, GİB ≤ 18 mmHg olan hastaların oranını ve GİB azalması ≥ 25 olan hastaların oranını içermiştir (ilk 3 ayda tüm 9 zaman noktasında). Başka bir ikincil sonlanım noktası, ortalama günlük GİB'deki başlangıçtan 3, 6, 9 ve 12. aya kadar değişiktir.

2 çalışmada (Latanoprosten bunod (LBN), n=569; LBN'ye timolol geçişi, n=271) toplam 840 gönüllü randomize edilmiştir; bunlardan 774'ü (LBN, n=523; LBN'ye timolol çapraz geçişi, n=251) etkililik aşamasını tamamlamıştır ve 738'i güvenlik genişletme aşamasını tamamlamıştır. APOLLO (Klinik Çalışma #769) ve LUNAR'dan (Klinik Çalışma #770) birleştirilmiş sonuç, tüm değerlendirme zaman noktalarında günde iki kez uygulanan %0,5'lik timolol maleat ile karşılaştırıldığında, günde bir kez uygulanan %0,024 latanoprosten bunodun ortalama GİB'de daha fazla azalmaya yol açtığını göstermiştir (tüm zaman noktaları için $p < 0,001$) (Tablo 4). Latanoprosten bunod %0,024 ile timolol %0,5 ile tedavi edilen gönüllülerin



önemli bir kısmı, tedavinin ilk 3 ayı boyunca 9 değerlendirme zaman noktasının tümünde ortalama GİB ≤ 18 mmHg elde etmiştir (%20,2'ye karşı %11,2, $p=0,001$). Ek olarak, tedavinin ilk 3 ayı boyunca 9 değerlendirme zaman noktasının tümünde başlangıca göre ≥ 25 GİB düşüşü olan gönüllülerin yüzdesi (%32,9'a karşı %19, $p=0,001$). Timololden latanoprosten bunoda geçen hastalarda ayrıca ilave GİB düşüşü görülmüştür (1,1-1,2 mmHg, tüm değerlendirme zaman noktaları için 3. aya karşı $p \leq 0,009$). Etkililik 12 aylık tedavi boyunca korunmuştur.

Tablo 4: Ziyaret ve Zaman Noktasına Göre Ortalama GİB Karşılaştırması için ANCOVA Sonuçları Çalışma 769 ve Çalışma 770 ve Çalışma 769 ve 770 LOCF Havuzunun ITT Popülasyonları

	Hafta 2, Çalışma 769			Hafta 2, Çalışma 770			Hafta 2 Çalışmalar 769 & 770		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN oftalmik çözelti %0,024									
N	282	282	281	275	270	270	558	553	552
Ortalama (mmHg) ^a	18,61	18	18,09	19,17	18,46	18,1	18,9	18,22	18,09
Timolol maleat %0,5									
N	133	131	131	134	134	134	268	266	266
Ortalama (mmHg) ^a	19,84	19,37	19,2	19,61	19,22	18,79	19,72	19,3	18,99
Tedavi farkı ^b									
Düzeltilmiş ortalama ^c	-1,22	-1,37	-1,11	-0,44	-0,76	-0,69	-0,82	-1,08	-0,9
Üst %95	-0,54	-0,69	-0,46	0,26	-0,11	-0,09	-0,33	-0,61	-0,46
GA ^{c,d}									
Alt %95	-1,91	-2,05	-1,76	-1,13	-1,42	-1,29	-1,31	-1,55	-1,34
GA ^d									
p-değeri ^c	<0,001	<0,001	<0,001	0,216	0,022	0,025	<0,001	<0,001	<0,001
	Hafta 6, Çalışma 769			Hafta 6, Çalışma 770			Hafta 6, Çalışmalar 769 & 770		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN oftalmik çözelti %0,024									
N	283	283	284	277	271	271	561	555	556
Ortalama (mmHg) ^a	18,59	17,84	17,82	18,67	18,02	17,87	18,63	17,92	17,84
Timolol maleat %0,5									
N	133	131	131	135	135	135	269	267	267
Ortalama (mmHg) ^a	19,63	19,09	19,09	19,59	18,86	18,85	19,6	18,98	18,97
Tedavi farkı ^b									
Düzeltilmiş ortalama ^c	-1,04	-1,25	-1,27	-0,92	-0,84	-0,98	-0,98	-1,05	-1,12
Üst %95	-0,38	-0,62	-0,58	-0,28	-0,23	-0,35	-0,52	-0,62	-0,66
GA ^{c,d}									
Alt %95	-1,7	-1,88	-1,96	-1,56	-1,45	-1,61	-1,44	-1,49	-1,59
GA ^d									
p-değeri ^c	0,002	<0,001	<0,001	0,005	0,007	0,003	<0,001	<0,001	<0,001



	Ay 3, Çalışma 769			Ay 3, Çalışma 770			Ay 3, Çalışmalar 769 & 770		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN oftalmik çözelti %0,024									
N	283	283	284	277	271	271	561	555	556
Ortalama (mmHg) ^a	18,71	17,88	17,83	18,68	17,92	17,72	18,69	17,9	17,77
Timolol maleat %0,5									
N	133	131	131	135	135	135	269	267	267
Ortalama (mmHg) ^a	19,73	19,15	19,15	19,56	19,21	19,06	19,64	19,18	19,1
Tedavi farkı ^b									
Düzeltilmiş ortalama ^c	-1,03	-1,27	-1,32	-0,88	-1,29	-1,34	-0,96	-1,29	-1,32
Üst %95 GA ^{c,d}	-0,37	-0,61	-0,64	-0,25	-0,67	-0,72	-0,5	-0,84	-0,87
Alt %95 GA ^d	-1,68	-1,92	-2,01	-1,51	-1,91	-1,95	-1,41	-1,74	-1,78
p-değeri ^c	0,002	<0,001	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Kısaltmalar: ANCOVA = kovaryans analizi; GA = güven aralığı; GİB = göz içi basıncı; ITT = tedavi amaçlı; LBN = latanoprosten bunod; LOCF = ileriye taşınan son gözlem; N = gönüllü sayısı.

Not: Faz 3 Çalışma 769, Çalışma 770 ve Çalışma havuzu 769 ve 770'i içerir.

^a Ortalama, ANCOVA kapsamında zaman uyumlu genel ortalama taban çizgisinde karşılık gelen zaman noktası ve ziyaret için GİB'in LS ortalamasıdır.

^b Tedavi farkı = %0,024 LBN oftalmik solüsyon eksi %0,5 timolol maleat.

^c Düzeltilmiş ortalama, %95 GA ve p-değerleri, çalışma (769 veya 770) ve sabit etki değişkenleri olarak tedavi ve zaman uyumlu taban çizgisi, bir ortak değişken olarak ortalama GİB içeren bir ANCOVA modelinden alınmıştır.

^d GA'nın üst sınırı, her ziyaretin tüm zaman noktalarında <1,5 mmHg ve etkinlik fazındaki 9 zaman noktasından en az 5'i için <1 mmHg ise, üstün olmadığı iddia edilebilir. Birleştirilmiş analizde üstün olmadığı belirlenirse, etkinlik fazındaki her ziyaretin tüm zaman noktalarında %95 GA'nın üst sınırı <0 mmHg ise, her zaman noktasında üstünlük iddia edilebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tablo 5: Sağlıklı Kişilerde Latanoprosten Bunod Farmakokinetik Parametrelerinin Özeti

	C _{maks}	T _{maks}	Yarı ömür (saat)	EAA _{0-∞}	CL	V _d
Tek doz ortalaması	59,1 pg/mL	0,083 saat	Bilinmiyor	6,09 pg.sa/mL	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Emilim:

Latanoprosten bunod ve metabolitleri latanoprost asidi ve bütandiol mononitratın sistemik maruziyeti, 28 gün boyunca günde bir kez latanoprosten bunod %0,024 (her iki göze birer damla) ile topikal oküler uygulamadan sonra 22 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada



değerlendirilmiştir. 1. gün ve 28. günlerde latanoprosten bunodun (alt kantitatif limit, LLOQ, 10 pg/mL) veya bütandiol mononitratın (LLOQ, 200 pg/mL) ölçülebilir hiçbir plazma konsantrasyonu bulunmamıştır. Latanoprost asidin (LLOQ 30 pg/mL) ortalama maksimal plazma konsantrasyonları (C_{maks}), 1. gün ve 28. günde sırasıyla 59,1 pg/mL ve 51,1 pg/mL olmuştur. Latanoprost asidi için maksimum plazma konsantrasyonunun (T_{maks}) ortalama süresi, hem 1. gün hem de 28. günde, uygulamadan yaklaşık 5 dakika sonra olmuştur.

Dağılım:

İnsanlarda oküler dağılım çalışması yapılmamıştır. Maymunlarda, [3H]latanoprostun 4,8 mcg/göz dozunda oküler topikal uygulamasını takiben, radyoaktivite konsantrasyonları incelenen oküler dokularda 1. saatte zirveye ulaşmıştır. Maksimum radyoaktivite konsantrasyonları kornea, konjonktiva, anterior sklera, iris, ön kamara ve siliyer ölçülmüştür. Siliyer cisimde ölçülen radyoaktivite en fazla, hedef doku olan sirküler, radyal ve longitudinal kaslarda konsantre olmuştur, siliyer cisim stromasında ise çok düşük düzeylerde saptanmıştır. Latanoprost asidin bu dokulardaki eliminasyon yarı ömrü 3-4 saat olarak hesaplanmıştır ve bu süre latanoprosten bunodun oküler topikal uygulamasını takiben latanoprost asidin eliminasyonuna benzerdir.

Bütandiol mononitratın dağılımı ile ilgili spesifik çalışmalar, metabolik açıdan molekülün ileri derecede instabil olması ve literatürde çok iyi tarif edilmiş olduğu gibi endojen olarak hızla nitrik oksit ve 1,4 bütandiole dönüşmesi ve latanoprosten bunodun topikal oküler uygulamasını takiben hayvanlarda ve insanlardaki ihmal edilebilir sistemik maruziyet nedeniyle yapılmamıştır. Literatürdeki raporlar bütandiol mononitratın iki temel metaboliti olan 1,4 bütandiol and nitrik oksitin doku dağılımlarını tarif etmektedir. Oral gavaj ile verilen 1,4 bütandiolün farelerdeki doku dağılımı çalışmaları uygulamadan 72 saat sonra, radyoaktif işaretli 1,4 bütandiolün sadece %2,28'inin vücutta kaldığını, büyük çoğunluğunun (%94) $^{14}CO_2$ olarak vücuttan atıldığını göstermiştir. Geride kalan kısmın (%3,72) en fazla ciltte, karaciğerde ve kasta mevcut olduğu bildirilmiştir.

Nitrik oksitin metabolik instabilitesi ve reaktivitesine bağlı olarak oküler uygulamayı takiben sistemik dolaşıma anlamlı düzeylerde katılma ihtimalinin çok düşük olması nedeniyle, doku dağılımı çalışılmamıştır. Literatürde kana ulaşabilen ekzojen nitrik oksitin hızla metabolize olduğu (0,05-1,8 milisaniye) gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Topikal oküler uygulamadan sonra, latanoprosten bunod göz içinde hızla latanoprost asidi (aktif kısım), bir $F_{2\alpha}$ prostaglandin analogu ve bütandiol mononitrata metabolize olur. Latanoprost asidi sistemik dolaşıma ulaştıktan sonra öncelikle karaciğer tarafından 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerine, yağ asiti β -oksidasyonu yoluyla metabolize edilir. Bütandiol mononitrat (BDMN) ise hızla nitrik okside (NO) ve 1,4 bütandiole dönüşür. Bütandiol mononitrat metabolizması oküler dokularda değerlendirilmemiş olsa da, yapılan çalışmalar latanoprosten bunodun oküler topikal uygulamasını takiben nitrik oksitin hücre içi mesajcısı olan siklik GMP'nin aköz humör ve iris/siliyer cisimde yükseldiğini göstermiştir. Bu bulgu,



topikal uygulamayı takiben butandiol monohidratın metabolize olduğunun ve nitrik oksitin gözdeki hedef dokuda mevcut olduğunun dolaylı kanıtıdır.

1,4-bütandiolün karaciğer sitozolünde glutatyon-S-transferazlar tarafından katalize edildiği gösterilmiştir. Bunu izleyen metabolik basamak 1,4-bütandiolün trikarboksilik asit (TCA) döngüsü içerisine giren süksinat aside ve karbondioksite oksidasyonudur. Latanoprosten bunod ile yapılan klinik topikal uygulama çalışmalarında, bütandiol mononitrat hassas biyoanalitik bir yöntemle ölçüldüğünde dahi plazmada saptanmamıştır.

Bütandiol mononitrat, 1,4-bütandiol ve nitrik okside metabolize edilir. Metabolit 1,4-bütandiol, süksinik aside yükseltgenir ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girer.

Eliminasyon:

İnsan plazmasından latanoprost asidinin eliminasyonu hızlıdır. İnsanlarda latanoprosten bunodun oküler uygulamasını takiben 15 dakika sonra latanoprost asidi plazma konsantrasyonu gönüllülerin çoğunda LLOQ'un (30 pg/mL) altına düşmüştür. Bütandiol mononitrata spesifik eliminasyon çalışmaları yapılmamıştır, ancak molekülün iki ana metaboliti olan nitrik oksit ve 1,4- bütandiol sırasıyla inhalasyon ve oral uygulamayı takiben çalışılmıştır. İnsanlarda 20, 40 ve 80 ppm nitrik oksit inhalasyonunu takiben, nitrik oksitin nitrat formunda 20 mL/dak'lık bir klirens ile böbreklerden atıldığı gösterilmiştir. Diğer metabolit 1,4-bütandiolün süksinik aside metabolize olduğu ve TCA siklusuna girerek, karbondioksit formunda akciğerlerden hava ile dışarı atıldığı gösterilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Latanoprosten bunod, bakterilerde mutajenik değildir ve *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testinde mikronükleus oluşumunu indüklememiştir. Metabolik aktivasyon yokluğunda insan lenfositleri ile *in vitro* kromozomal aberasyonlar gözlenmiştir.

Latanoprosten bunod, karsinojenik aktivite açısından uzun süreli hayvan çalışmalarında test edilmemiştir. Latanoprost asidi, latanoprosten bunodun ana metabolitidir. Yaşam boyu kemirgen biyoanalizlerinde, latanoprost ile oral dozlama sonucu sıçanların ve farelerin latanoprost asidine maruz kalması karsinojen etki göstermemiştir.

Organogenez dönemini hedeflemek için gebeliğin 7 ila 19. günlerinde intravenöz enjeksiyonla günlük latanoprosten bunod uygulanan hamile tavşanlarda embriyofetal çalışmalar yapılmıştır. Uygulanan dozlar 0,24 ila 80 mcg/kg/gün arasında değişmektedir. Düşük, $\geq 0,24$ mcg/kg/gün latanoprosten bunod dozlarında (%100 absorpsiyon varsayıldığında, vücut yüzey alanı bazında klinik dozun 0,28 katı) meydana gelmiştir. Embriyofetal letalite (rezorpsiyon), latanoprosten bunod tedavi gruplarında, $\geq 0,24$ mcg/kg/gün dozlarda erken rezorpsiyonlarda ve ≥ 6 mcg/kg/gün dozlarda (klinik dozun yaklaşık 7 katı) geç rezorpsiyonlarda artışlarla kanıt olarak artmıştır. 20 mcg/kg/gün (klinik dozun 23 katı) veya daha yüksek dozlarda hiçbir tavşan gebeliğinde fetüs yaşamamıştır. Latanoprosten bunod, $\geq 0,24$ mcg/kg/gün (klinik dozun 0,28



katı) dozlarda yapısal anormallikler ortaya çıkarmıştır. Malformasyonlar arasında sternum anomalileri, pulmoner gövde dilatasyonu ile aort koarktasyonu, brakiosefalik arter bulunmayan retroözofageal subklavyen arter, kubbeli kafa, ön ekstremitte hiperekstansiyonu ve arka ekstremitte malrotasyon, abdominal distansiyon/ödem ve eksik/kaynaşmış kaudal omurlar yer almıştır.

Organogenez dönemini hedeflemek için gebeliğin 7 ila 17. günlerinde intravenöz enjeksiyonla günlük latanoprostun bunod uygulanan gebe sıçanlarda bir embriyofetal çalışma yapılmıştır. Uygulanan dozlar 150 ila 1500 mcg/kg/gün arasında değişmektedir. Maternal toksisite, annede kilo alımında azalmanın kanıtı olarak 1500 mcg/kg/gün'de (vücut yüzey alanı bazında klinik dozun 870 katı, %100 absorpsiyon varsayılarak) üretilmiştir. ≥ 300 mcg/kg/gün dozlarda (klinik dozun 174 katı) embriyofetal letalite (rezorpsiyon ve fetal ölüm) ve yapısal anomaliler üretilmiştir. Malformasyonlar arasında sternum anomalileri, kubbeli kafa, ön ekstremitte hiperekstansiyonu ve arka ekstremitte malrotasyonları, vertebral anomaliler ve distal ekstremitte kemiklerinin gecikmiş ossifikasyonu yer almıştır. Bu çalışmada 150 mcg/kg/gün'de (klinik dozun 87 katı) gözlenmeyen bir yan etki düzeyi (NOAEL) belirlenmiştir.

Latanoprostun bunod üzerinde doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışmaları yapılmamıştır. Kombine fertilite, erken embriyonik gelişim ve embriyo-fetal gelişim, sıçanlarda 5 ila 250 mcg/kg/gün (IV) arasında değişen doz seviyelerinde latanoprost ve 5,2 ila 34,7 mg/kg/gün arasında değişen bir doz seviyelerinde oral yoldan uygulanan naproksinod ile yürütülmüştür. Latanoprost için NOAEL 35 mcg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. 250 mcg/kg/gün'de latanoprost, tolere edilen maksimum dozu aşmıştır ve bu gruptaki erkek sıçanların çoğunun ölümüyle sonuçlanmıştır. Bu çalışmada naproksinod için NOAEL, 34,7 mg/kg/gün ile test edilen en yüksek dozdur.

Latanoprostun bunod ile fertilite çalışması yapılmamıştır. Fertiliteyi etkileme potansiyeli, hem latanoprostun bunod hem de latanoprostun ortak bir metaboliti olan latanoprost asidine maruz kalma ile kısmen karakterize edilebilir. Hayvan çalışmalarında, latanoprost asidin erkek veya kadın doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkiye sahip olduğu görülmemiştir.

9 aylık bir toksikoloji çalışmasında, latanoprostun bunodun topikal oküler dozları bir cynomolgus maymunun gözüne uygulanmıştır: Kontrol (yalnızca taşıyıcı), bir damla %0,024 günde iki defa, bir damla %0,04 günde iki defa ve iki damla %0,04 günde iki defa. Sistemik maruziyetler, vücut yüzey alanı bazında (%100 absorpsiyon varsayılarak) sırasıyla klinik dozun 4,2 kat, 7,9 kat ve 13,5 katına eşdeğerdir. 9 ay sonra akciğerin mikroskopik değerlendirilmesinde, %0,04 doz alan erkek grupta plevral/subplevral kronik fibrozis/inflamasyonu gözlemlenmiş olup, insidans ve şiddetin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. %0,024 dozunda akciğer toksisitesi gözlenmemiştir.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum Klorür

Polisorbat 80

Gliserol

Sitrik Asit Susuz

Sodyum Sitrat Dihidrat

Disodyum EDTA

Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayınız. Transfer (sevkiyat) sırasında şişeler, 14 günü geçmeyen bir süre boyunca 40°C'ye kadar olan sıcaklıklarda muhafaza edilebilir. Ürün şişesi açıldıktan sonra 2°C-25°C arasındaki sıcaklıklarda saklanmak koşuluyla 8 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak; transparan, düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) şişe, LDPE damlalık ve beyaz renkli yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) vidalı kapak kullanılmaktadır. 2,5 mL dolum hacmi için 5 mL'lik LDPE şişe ve 5 mL dolum hacmi için 10 mL'lik LDPE şişe kullanılmaktadır. Her iki sunum şekli de karton kutu içerisinde şişe ve kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2026/82



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.03.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

