

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА . П

Latanoprost Actavis
Латанопрост Актавис

Latanoprost /Латанопрост

ОДОБР-О!
ДАТА 6506/16.12.2009

РЧ-20090247/25.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latanoprost Actavis 50 micrograms/ml eye drops, solution
Латанопрост Актавис 50 микрограма/мл капки за очи, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml капки за очи разтвор съдържа 50 микрограма латанопрост.
Една капка съдържа приблизително 1.5 микрограма латанопрост.

Помощно вещество: Бензалкониев хлорид 0.2 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор (капки за очи)
Разтворът представлява бистра, безцветна течност.
pH 6.4-7.0
Осмоларитет 240-290 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Понижаване на повишеното вътреочно налягане при пациенти с открито-ъгълна глаукома и очна хипертензия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчвана дозировка за възрастни (включително пациенти в старческа възраст):

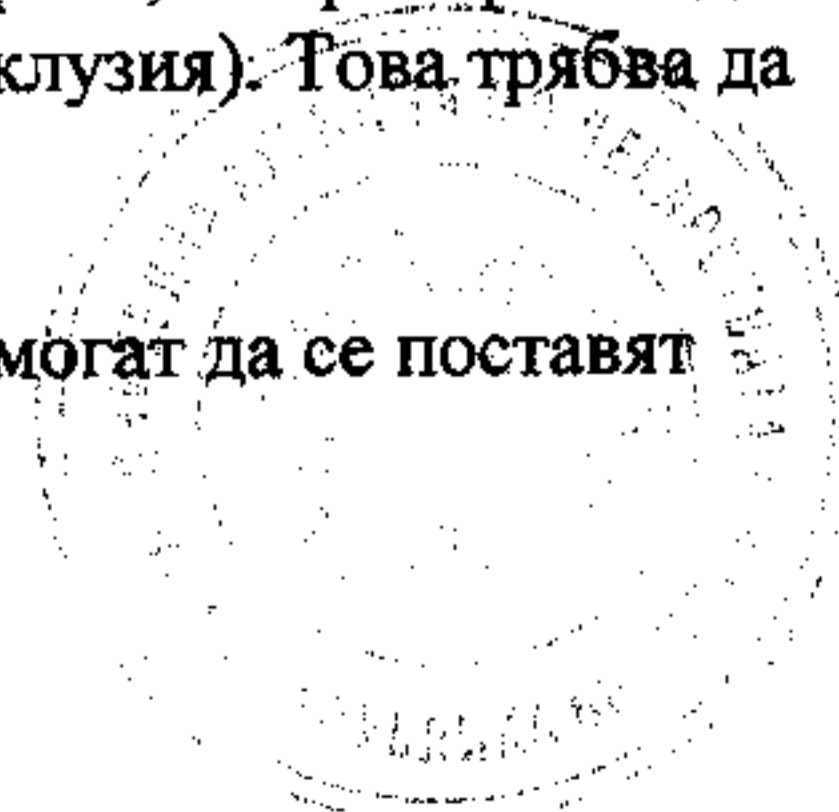
Препоръчваната терапия е една капка за очи в засегнатото око/очи веднъж дневно. Оптимален ефект се постига, ако *Латанопрост Актавис* се прилага вечер.

Дозировката на *Латанопрост Актавис* не трябва да надвишава веднъж дневно, тъй като има данни, че по-честото приложение намалява ефекта на понижаване на вътреочното налягане.

Ако се пропусне една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по обичайния начин.

Подобно на другите капки за очи, за да се намали възможно системно абсорбиране, се препоръчва да се притисне за една минута лакрималния сак в медиалния кантус (пунктална оклузия). Това трябва да се направи веднага след поставянето на всяка капка.

Контактните лещи трябва да се махнат преди поставянето на капките за очи и могат да се поставят отново след 15 минути.



Ако се използва повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, лекарствените продукти трябва да се прилагат през интервал от най-малко пет минути.

Деца:

Не се препоръчва употребата на *Латанопрост Актавис* при деца поради липсата на данни за безопасността и ефикасността при деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към латанопрост, бензалкониев хлорид или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Латанопрост Актавис може постепенно да промени цвета на очите, като увеличава количеството на кафявия пигмент в ириса. Преди започване на лечението, пациентите трябва да се информират за възможността от постоянна промяна на цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия.

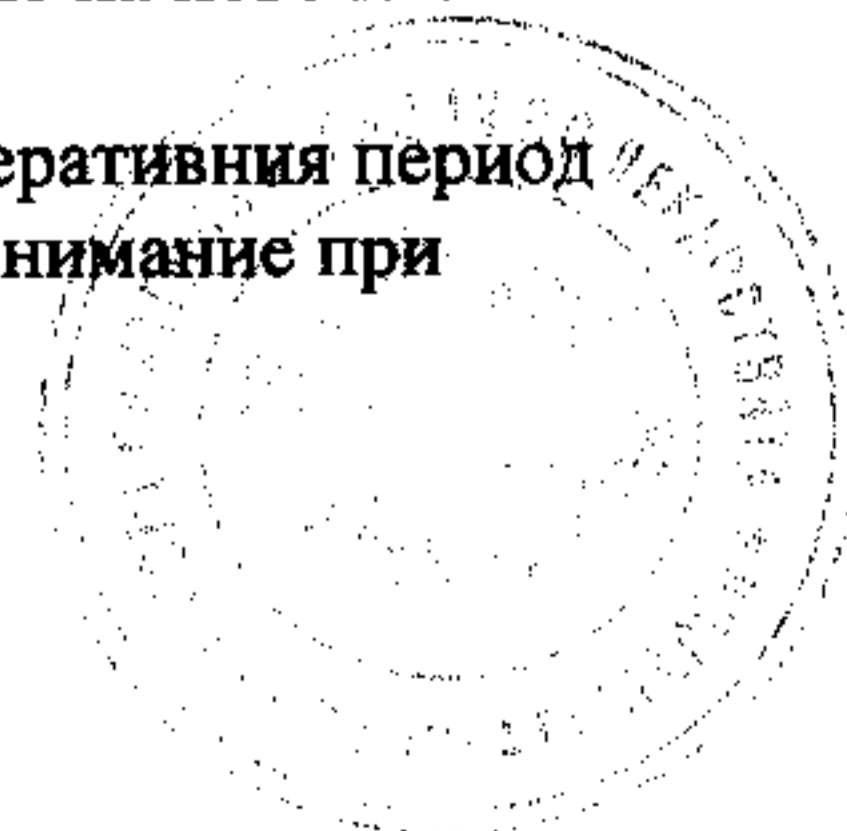
Тази промяна в цвета на очите се наблюдава повече при пациенти със смесен цвят на ириса, т.е. синьо-кафяв, сиво-кафяв, жълто-кафяв и зелено-кафяв. В изпитвания с латанопрост, промяната в цвета настъпва обикновено през първите 8 месеца на лечението и по-рядко през втората или третата година, а след четвъртата година на лечение не се наблюдава. С течение на времето, прогресирането на пигментацията на ириса намалява и се стабилизира за пет години. Не е оценен ефекта на увеличената пигментация след този период от пет години. В открито 5-годишно изпитване за безопасност на латанопрост, 33% от пациентите развиват пигментация на ириса (виж 4.8). Промяната в цвета на ириса е малка в повечето случаи и често пъти не се наблюдава клинично. При пациенти със смесен цвят на ириса тя се наблюдава в 7 до 85%, като най-често е при пациенти с жълто-кафяв ирис. При пациенти с хомогенен син цвят на очите не се наблюдава промяна, а при пациенти с хомогенен сив, зелен или кафяв цвят на очите, се наблюдава промяна само в редки случаи.

Промяната в цвета на очите се дължи на повишено количество меланин в стромалните меланоцити на ириса, а не на повишения брой меланоцити. Обикновено кафявата пигментация около зеницата се разпростира концентрично към периферията на засегнатите очи, но целият ирис или част от него могат да станат по-кафяви. След прекратяване на лечението не се наблюдава по-нататъшно увеличаване на кафявия пигмент в ириса. Към днешна дата, това не се свързва с никакви симптоми или патологични промени при клинични проучвания.

В резултат на лечението не се засягат невуси или точки в ириса. При клинични изпитвания не се наблюдава акумулиране на пигмент в трабекуларната мрежа или на друго място в предната камера. На базата на 5-годишен клиничен опит, увеличената пигментация на ириса не показва значителни негативни клинични последици и лечението с *Латанопрост Актавис* може да продължи, ако възникне пигментация на ириса. Все пак, пациентите трябва редовно да бъдат изследвани и ако клиничната ситуация го налага, лечението с *Латанопрост Актавис* трябва да бъде прекратено.

Има ограничен опит с употребата на латанопрост при хронична закрито-ъгълна глаукома, открито-ъгълна глаукома на пациенти с псевдофакия и при пигментна глаукома. Няма опит с употребата на *Латанопрост Актавис* при възпалителна и неоваскуларна глаукома, възпалителни очни заболявания или вродена глаукома. *Латанопрост Актавис* има слаб или никакъв ефект върху зеницата, но няма опит с остри пристъпи на закрито-ъгълна глаукома. Ето защо е препоръчително *Латанопрост Актавис* да се прилага с повишено внимание при такива заболявания до придобиване на повече опит.

Има ограничени данни от употребата на *Латанопрост Актавис* по време на периоперативния период на операция на катаракта. *Латанопрост Актавис* трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.



Има съобщения за макулен едем (виж т. 4.8), главно за пациенти с афакия, пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или предна камера на лещата, или при пациенти с рискови фактори за кистозен макулен едем (например диабетна ретинопатия и оклузия на ретинална вена). *Латанопрост Актавис* трябва да се прилага с внимание при пациенти с афакия, пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или предна камера на лещата, или при пациенти с рискови фактори за кистозен макулен едем.

При пациенти, предразположени към рискови фактори за ирит/увеит, *Латанопрост Актавис* трябва да се прилага с повишено внимание.

Опитът при пациенти с астма е ограничен, но има постмаркетингови съобщения за обостряне на астмата и/или диспнея. По тази причина, пациентите с астма трябва да се лекуват с внимание до натрупване на достатъчен опит – виж също т. 4.8.

Наблюдава се и перiorбитално обезцветяване на кожата, като повечето съобщения се отнасят до японски пациенти. Опитът показва, че перiorбиталното обезцветяване на кожата не е постоянно и в някои случаи е било обратимо по време на лечението с *Латанопрост Актавис*.

Латанопрост може постепенно да промени миглите и фините косъмчета (vellus) в лекуваното око и околните участъци; тези промени включват по-голяма дължина, плътност, пигментация, брой на миглите или косъмчетата и растеж на миглите в погрешна посока. Промените в миглите са обратими при прекратяване на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа бензалкониев хлорид, който може да причини дразнене на очите. Трябва да се избягва контакта с меки контактни лещи. Контактните лещи трябва да се свалят преди приложение и да се изчака най-малко 15 минути преди да се поставят отново (виж т.4.2). Има доказателства, че бензалкониев хлорид обезцветява меките контактни лещи. Има съобщения, че бензалкониев хлорид причинява пунктатна кератопатия и/или токсична улцеративна кератопатия и може да доведе до разраняване на очите. Необходим е стриктно мониториране при честа или продължителна употреба на *Латанопрост Актавис* при пациенти със сухота в очите или при заболявания, при които има компрометирана роговица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Липсват точни данни за взаимодействия с този лекарствен продукт.

Има съобщения за парадоксално повишение на вътреочното налягане след едновременно офталмологично приложение на два простагландинови аналози. По тази причина не се препоръчва употребата на два или повече простагландини, простагландинови аналози или простагландинови производни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

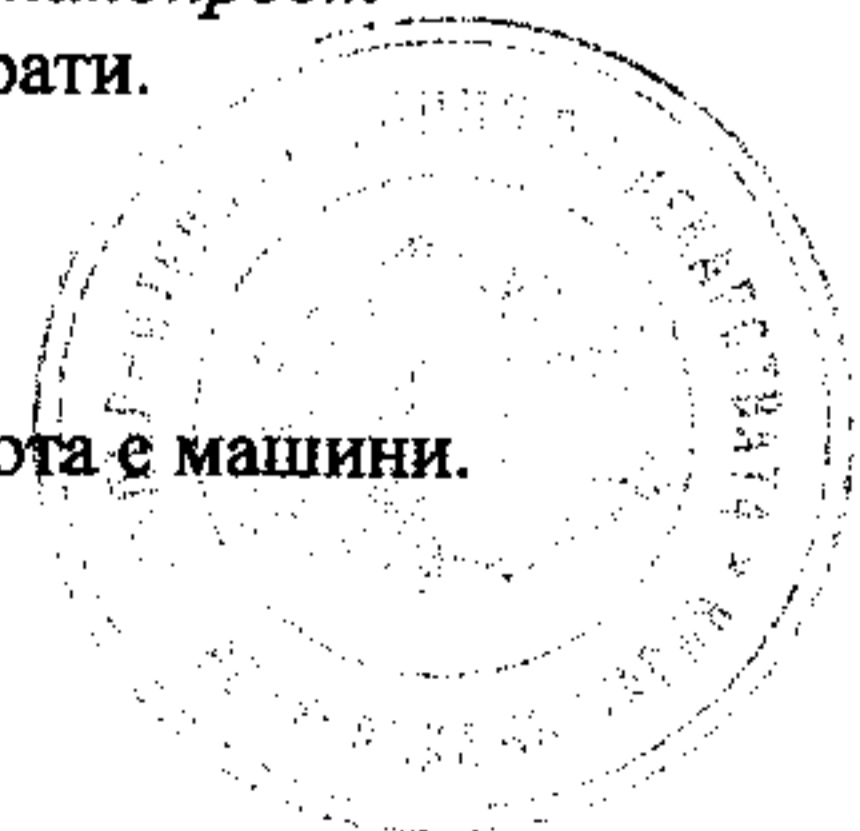
Не е установена безопасността на този лекарствен продукт за употреба по време на бременност при хора. Продуктът има потенциално опасни фармакологични ефекти по отношение на протичане на бременността, а също така за нероденото или новороденото. Ето защо, *Латанопрост Актавис* не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в кърмата и затова или *Латанопрост Актавис* не трябва да се използва при кърмачки, или кърменето трябва да се прекрати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.



Подобно на други лекарствени продукти за очи, капките за очи могат да предизвикат преходно замъгляване на зрението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции са свързани с очната система. В едно открито 5-годишно проучване за безопасност на латанопрост, 33% от пациентите са развили ирисова пигментация (виж т. 4.4). Другите нежелани реакции, свързани с очите, обикновено са преходни и зависят от дозировката.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$) и много редки ($<1/10,000$). Честотата на постмаркетинговите нежелани събития не е известна.

Сърдечни нарушения:

Много редки: Влошаване на ангина пекторис при пациенти със съществуващо заболяване

Очни нарушения:

Много чести: Увеличена пигментация на ириса; лека до умерена хиперемия на конюнктивата, дразнене на очите (парене и чувство за „песъчинки“, сърбеж, щипане и усещане за чуждо тяло); промени в миглите и фините косъмчета (по-голяма дължина, гъстота, пигментация и брой) (по-голямата част от съобщенията са за японски пациенти)

Чести: Преходни пунктатни епителни ерозии, в повечето случаи без симптоми; блефарит; болки в окото

Нечести: Едем на клепача: сухота в очите; кератит; замъглено виждане; конюнктивит

Редки: Ирит/увеит (повечето от съобщенията са за пациенти с предразположение за това); макулен едем; симптоматичен роговичен едем и ерозии; периорбитален едем; неправилно положение на миглите, което понякога води до дразнене в очите; допълнителен ред мигли в отвора на мейбомиевите жлези (дистихиаза)

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

Редки: Астма, обостряне на астма и диспнея

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: Кожен обрив

Редки: Локализирана кожна реакция по клепачите; потъмняване на палпебралната кожа на клепачите

Нарушения от общ характер и на мястото на приложение:

Много редки: Болки в гърдите

Получени са пост-маркетингови спонтанни съобщения за следното:

С неизвестна честота: *Нарушения на ЦНС:* Главоболие, замаяност

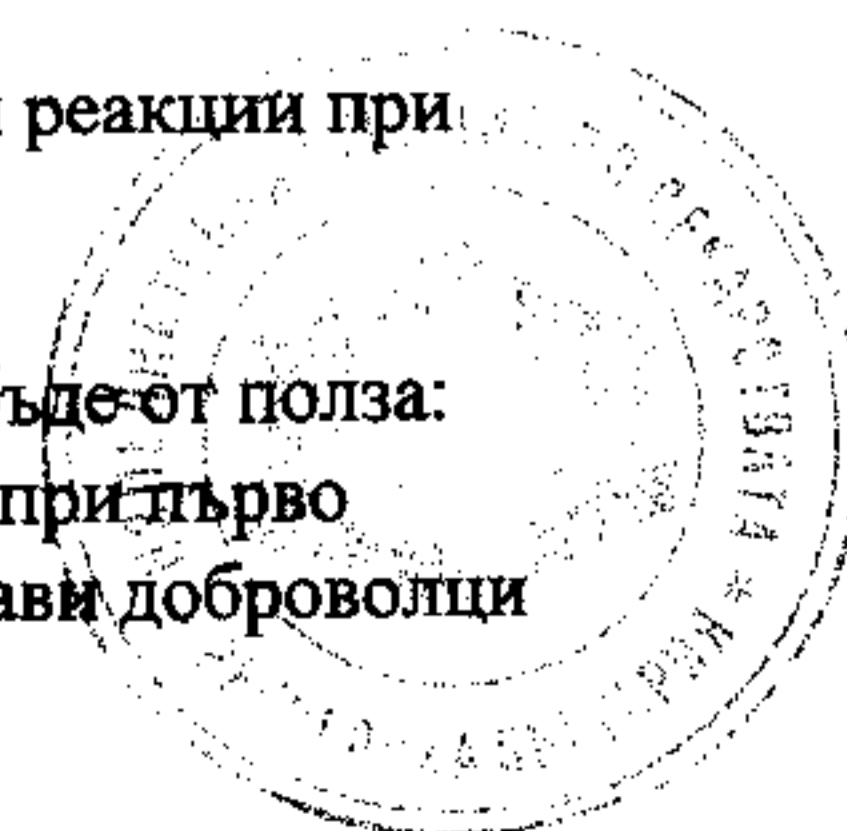
Сърдечни нарушения: Палпитации

Мускуло-скелетни и съединително-тъканни нарушения: Миалгия, артралгия

4.9 Предозиране

Освен дразнене на очите и хиперемия на конюнктивата, няма съобщения за нежелани реакции при предозиране с *Латанопрост Актавис*.

При случайно поглъщане на *Латанопрост Актавис*, следната информация може да бъде от полза: Една бутилка съдържа 125 микрограма латанопрост. Повече от 90% се метаболизира при първо преминаване през черния дроб. Интравенозната инфузия на 3 микрограма/kg при здрави доброволци



не предизвиква симптоми, но доза от 5.5-10 микрограма/kg предизвиква гадене, коремна болка, замайване, умора, горещи вълни и изпотяване. При маймуни, латанопрост е прилаган като интравенозна инфузия в дози до 500 микрограма/kg без сериозни ефекти върху сърдечносъдовата система.

Интравенозното приложение на латанопрост при маймуни се свързва с преходна бронхоконстрикция. При пациенти с умерена бронхиална астма, обаче, бронхоконстрикция не се индуцира от латанопрост, когато се прилага локално върху очите в дози седем пъти по-високи от клиничната доза на *Латанопрост Актавис*.

Ако настъпи предозиране с *Латанопрост Актавис*, лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни лекарствени продукти и миотици, простагландинови аналози, АТС код: S01EE01

Активното вещество латанопрост, простагландинов F_{2α} аналог, е селективен простаноид FP рецепторен агонист, който понижава вътреочното налягане като увеличава оттока на вътреочна течност. Понижаването на вътреочното налягане при човек започва около три до четири часа след приложение, като максимален ефект се достига след осем до дванадесет часа. Намалването на налягането се поддържа в продължение най-малко на 24 часа.

Изпитванията при животни и хора показват, че главния механизъм на действие е увеличаване на увеосклерален отток. Освен това, има съобщения за увеличение на капацитета за отток (намалена резистентност на оттока) при хора.

Проучванията показват, че *Латанопрост Актавис* е ефективен като монотерапия. Освен това са провеждани клинични проучвания, които изследват употребата на комбинация. Между тях са изпитвания, които показват, че латанопрост е ефективен в комбинация с бета-адренергични антагонисти (timolol). Краткосрочни изпитвания (1 или 2 седмици) показват, че ефектът на латанопрост е адитивен в комбинация с адренергични агонисти (dipivalyl epinephrine), орални инхибитори на карбон анхидраза (acetazolamide) и поне отчасти адитивен с холинергични агонисти (pilocarpine).

Клиничните изпитвания показват, че латанопрост няма значим ефект върху производството на вътреочна течност. Латанопрост няма ефект и върху бариерата кръв-вътреочна течност.

Латанопрост няма никакъв или има пренебрежимо малък ефект върху вътреочната циркулация на кръвта, когато се прилага в клинични дози и при изпитвания върху маймуни. При локално приложение, обаче, може да настъпи лека до умерена хиперемия на конюнктивата или еписклерата.

Клиничното лечение с латанопрост на очите на маймуни, които са били подложени на екстракапсулна екстракция на лещата, не е повлияло върху кръвоносните съдове на ретината, както се вижда от флуоресцентна ангиография.

Латанопрост не индуцира излив на флуоресции в задния сегмент на окото на пациент с псевдофакия при краткосрочно лечение.

Приложен в клинични дози, латанопрост няма значими фармакологични ефекти върху сърдечносъдовата или дихателна система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Латанопрост (mw 432.58) е изопропил естерен лекарствен прекурсор, който сам по себе си не е активен, но след хидролиза до киселината на латанопрост става биологично активен.

Лекарственият прекурсор се абсорбира добре през роговицата и цялото лекарство, което навлиза във вътреочната течност, се хидролизира при преминаването си през роговицата.

Изпитвания при хора показват, че максимална концентрация във вътреочната течност се достига около два часа след локално приложение. След локално приложение при маймуни, латанопрост се разпределя основно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите. Само минимални количества от лекарството достигат задния сегмент.

Практически не се извършва метаболизъм на киселината на латанопрост в окото. Основният метаболизъм се извършва в черния дроб. Плазменият полуживот е 17 минути при хора. Основните метаболити - 1,2-dinog и 1,2,3,4-tetranog метаболити – нямат или имат съвсем слаба биологична активност при изпитвания върху животни, и се екскретират главно в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Очната и системна токсичност на латанопрост е изследвана при няколко животински вида. Като цяло, латанопрост се понася добре, с разлика най-малко 1000 пъти между клиничната очна доза и системната токсичност в профила на безопасност. Има данни, че високи дози латанопрост, приблизително 100 пъти повече от клиничната доза/kg телесно тегло, прилагани интравенозно на маймуни без анестезия, ускоряват дишането, което вероятно е отражение на краткосрочна бронхоконстрикция. В изпитвания върху животни latanoprost не показва свойства на изострена чувствителност.

В очите на зайци или маймуни не се наблюдават токсични ефекти при дози до 100 микрограма/око/ден (клиничната доза е приблизително 1.5 микрограма/око/ден). При маймуни, обаче, латанопрост индуцира увеличена пигментация на ириса.

Механизмът на увеличаване на пигментацията вероятно е стимулиране на производството на меланин в меланоцитите на ириса без да се наблюдават пролиферативни промени. Промяната в цвета на ириса може да бъде постоянна.

Проучвания за хранична очна токсичност показват, че приложението на латанопрост в дози 6 микрограма/око/ден индуцира увеличаване на палпебралната фисура. Този ефект е обратим и настъпва при дози над нивото на клиничната доза. Ефектът не е наблюдаван при хора.

Латанопрост не е генотоксичен в тестове за обратима мутация при бактерии, генна мутация при миша лимфома и в миши микронуклеус тест. Хромозомни аберации са наблюдават *in vitro* с човешки лимфоцити. Сходни ефекти се наблюдават с простагландин F2 α – естествен простагландин, което показва, че това е ефект, характерен за този клас.

Допълнителни изпитвания за мутагенност в *in vitro/in vivo* синтез на ДНК при плъхове са дали отрицателни резултати и показват, че латанопрост няма мутагенен потенциал. Изпитванията за карциногенност при мишки и плъхове също са дали отрицателни резултати.

Латанопрост не показва ефект върху мъжкия или женски фертилитет при изпитвания с животни. В изпитване за ембриотоксичност при плъхове не е наблюдавана ембриотоксичност при интравенозни дози (5, 50 и 250 микрограма/kg/ден) латанопрост. Все пак, латанопрост индуцира ембриолетални ефекти при зайци в дози от 5 микрограма/kg/ден и повече.



Дозата от 5 микрограма/kg/ден (приблизително 100 пъти клиничната доза) причинява значима ембриофетална токсичност, която се характеризира с повишена честота на късна резорбция и аборт, а така също и с намалено тегло на фетуса.

Не е открит тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев хидроген фосфат безводен
Натриев хлорид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Проучвания *in vitro* показват, че настъпва преципитация, когато капки за очи, съдържащи *thiomersal* се смесят с *Латанопрост Актавис*. Ако се използват такива лекарствени продукти, капките за очи трябва да се прилагат през интервал най-малко пет минути.

6.3 Срок на годност

Срок на годност: 18 месеца
Срок на годност след отваряне на опаковката: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Бутилката да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се пази от светлина.
След първото отваряне на бутилката: да се съхранява при температура под 25°C. Продуктът трябва да се изхвърли четири седмици след първото отваряне, дори и да не е изразходван напълно.

6.5 Данни за опаковката

LDPE бутилка с винтова капачка от HDPE.

Всяка бутилка съдържа 2.5 ml разтвор на капки за очи, който съответства на 80 капки разтвор.

Големина на опаковката: 1 x 2.5 ml, 3x 2.5 ml и 6x 2.5 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavikurvegur 76-78,
220 Hafnarfjörður, Исландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

м. Май 2009 г.

