

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xaloptic 50 micrograms/ml eye drops, solution
Ксалоптик 50 микрограма/ml капки за очи, разтвор

С Д О Б Р
ДАТА П-6596/ 08. 01. 2010
РУ-20100015/ 08. 01. 2010

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора на капки за очи съдържа 50 микрограма латанопрост (latanoprost).
2,5 ml от разтвора на капки за очи съдържа 125 микрограма латанопрост (latanoprost).

Помощни вещества: 0,2 mg бензалкониев хлорид/ml капки за очи, разтвор.

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

Безцветна прозрачна течност, практически свободна от частици; рН варира от 6,5 до 6,9.
Осмолалитета варира от 250 до 300 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Очно приложение

Контактните лещи трябва да бъдат свалени преди поставянето на очните капки и могат да бъдат поставени отново след 15 минути.

Препоръчвана доза при възрастни (включително в напреднала възраст):

Препоръчваната терапевтична доза е една капка в засегнатото око(очи), веднъж дневно.
Оптимален ефект се постига при прилагането на латанопрост вечер.

Приложението на латанопрост не трябва да надвишава веднъж дневно, тъй като по-честото приложение понижава намаляващия вътреочното налягане ефект.

Ако дадена доза бъде пропусната, то лечението трябва да продължи със следващата доза, в обичайното за това време.

Както при всички капки за очи, за намаляване на възможната системна абсорбция се препоръчва притискане на слъзната торбичка към вътрешния ъгъл на окото (точково затваряне) за една минути. Това трябва да бъде направено веднага след приложението на всяка капка.

При употребата на повече от едно лекарство за локално, очно приложение е необходимо спазването на интервал от най-малко 5 минути между приложението на отделните лекарства.



Деца:

Безопасността и ефективността при деца не е установена. Ето защо, латанопрост не се препоръчва за приложение при деца.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към латанопрост или към някое от останалите вещества на Xaloptic.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Латанопрост може постепенно да промени цвета на очите чрез повишаване количеството на кафявия пигмент в ириса. Преди назначаване на лечението, пациентите трябва да бъдат уведомени относно възможността за трайна промяна в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до трайна хетерохромия.

Тази промяна в цвета на очите е наблюдавана предимно при пациенти със смесено оцветяване на ириса, напр. синьо-кафяво, сиво-кафяво, жълто-кафяво и зелено-кафяво.

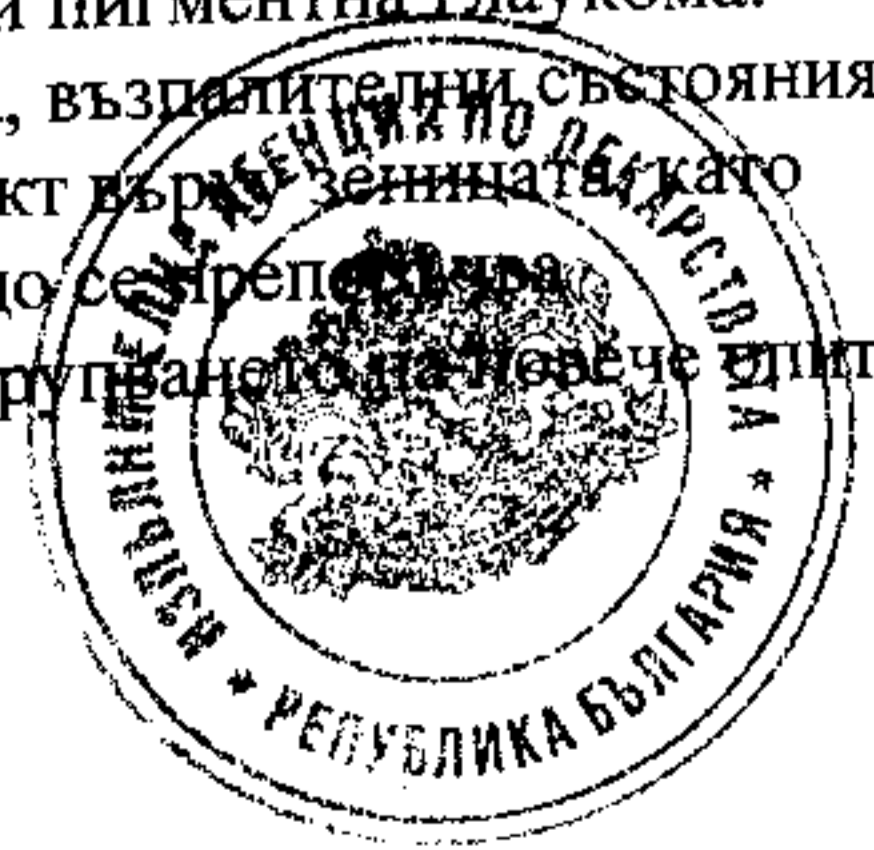
Началото на промяната обикновено настъпва през първите 8 месеца от лечението, но при малък брой от пациентите може да се появи и по-късно. Ефектът, базиран на данните от последователни фотографии, е наблюдаван при 30% от всички пациенти при четири годишно лечение по време на клинични проучвания. При повече от случаите промяната в цвета на ириса е малка и често не е наблюдавана клинично. При пациентите със смесено оцветяване на ириса, честотата варира от 7 до 85%, като при пациентите с жълто-кафяви ириси, тя е най-висока.

Не са наблюдавани промени при пациентите с хомогенно сини очи, като при тези с хомогенно сиви, зелени или кафяви очи, промени се наблюдават рядко.

Промяната на цвета се дължи на повишеното съдържание на меланин в стромалните меланоцити на ириса, а не на повишаване броя на меланоцитите. Обикновено, кафявото оцветяване около зениците се разпространява концентрично към периферията в засегнатите очи, като целият ирис или част от него може да стане по-кафеникав. Не е наблюдавано по-нататъшно повишаване на кафявия пигмент в ириса, след преустановяване на лечението. До момента, тази промяна не е била свързана с каквито и да е симптоми или патологични промени по време на клиничните проучвания.

Невусите или точиците върху ириса не се повлияват от лечението. По време на клиничните проучвания не е наблюдавано натрупване на пигмент в трабекуларната мрежа или на други места в предната очна камера. Петгодишният клиничен опит показва, че повишената пигментация на ириса няма отрицателно клинично последствие и приложението на латанопрост може да бъде продължено, ако се появи оцветяване на ириса. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат редовно проследявани, а в случай на клинична необходимост, лечението с латанопрост може да бъде преустановено.

Съществува недостатъчен опит с приложението на латанопрост при хронична закрито-ъгълна глаукома, открито-ъгълна глаукома при пациенти с псевдофакия и при пигментна глаукома. Няма опит с латанопрост при възпалителна и неоваскуларна глаукома, възпалителни състояния на очите или вродена глаукома. Латанопрост няма или има малък ефект върху зеницата, като липсва опит при остри пристъпи на закрито-ъгълна глаукома. Ето защо се препоръчва внимателното приложение на латанопрост при тези състояния, до натрупването на повече опит.



Има ограничени данни от проучвания с приложението на латанопрост по време на периперативния период при операция на катаракта. Латанопрост трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Препоръчва се повишено внимание при приложението на латанопрост при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или предната камера на лещата или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макуларен оток, вижте също т. 4.8.

При пациенти с известни предразполагащи рискови фактори за ирит/увеит, латанопрост може да бъде използван с повишено внимание.

Няма опит при пациенти с тежка или нестабилна астма. Ето защо, тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание, до натрупването на достатъчно опит, вижте също т. 4.8.

Наблюдавана е промяна в цвета на кожата около очите, като повече от съобщенията са били при японски пациенти. Наличният до момента опит показва, че промяна в цвета на кожата около очите не е трайна, като в някои от случаите тя преминава в хода на лечението с латанопрост.

Латанопрост може постепенно да доведе до промяна в миглите и мъхообразните косъмчета в областта около третираното око; тези промени включват увеличаване дължината, дебелината, пигментацията, броя на миглите или космите, както и неправилно развитие на мигли. Промените в миглите са обратими в хода на лечението.

Латанопрост капки за очи, съдържа бензалкониев хлорид, който често се използва като консервант в продуктите за очно приложение. Съществуват данни за появата на точковидна кератопатия и/или улцеративна кератопатия в резултат на действието на бензалкониев хлорид, което може да доведе до дразнене на очите, както и до обезцветяване на меките контактни лещи. Необходимо е редовно проследяване при честото или продължително приложение на Xaloptic при пациенти със сухота в очите или състояния на нарушение на корнеята.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за парадоксално повишаване на вътреочното налягане след едновременното очно приложение на два простагландинови аналози. Ето защо не се препоръчва приложението на два или повече простагландина, простагландинови аналози или простагландинови производни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не е установена безопасността на този лекарствен продукт при употреба по време на бременност при хора. Съществуват потенциални вредни фармакологични ефекти по отношение на бременността, плода или новороденото. Ето защо, латанопрост не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Латанопрост и неговите метаболити може да преминат в кърмата. Ето защо, този лекарствен продукт не трябва да се прилага при кърмещи жени или кърменето трябва да бъде преустановено.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Обикновено, както при другите продукти за очно приложение, приложението на очните капки може да доведе до преходно замъгляване на зрението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повече от наблюдаваните нежелани ефекти са свързани със зрителната система.

Нарушения на очите

Много често ($\geq 1/10$): повишена пигментация на ириса; дразнене на очите (включително леко усещане за чуждо тяло); промени от страна на миглите (потъмняване, удебеляване, удължаване, увеличаване на броя).

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): лека до умерена хиперемия на конюнктивата; преходни точковидни епителни ерозии, най-често без симптоми; блефарит; болки в окото.

Нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$): оток на клепачите.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): ирит/увеит; макуларен оток; симптоматичен оток и ерозии на корнеята; периорбитален оток; потъмняване кожата на клепачите; локализирана кожна реакция на клепачите; неправилна посока на миглите, понякога водеща до дразнене на очите; повишаване на броя, потъмняване, задебеляване и удължаване на мъхообразните косъмчета върху клепачите (повече от съобщенията са при пациентите от японската популация); допълнителен ред мигли при отвора на мейбомиановите жлези (дистихиазис).

Сърдечни нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): палпитации.

Много често ($< 1/10\ 000$): влошаване на ангината при пациенти с предшестващо заболяване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): астма, влошаване на астмата и диспнея.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): кожен обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много редки ($< 1/10\ 000$): гръдна болка

Нарушения на нервната система:

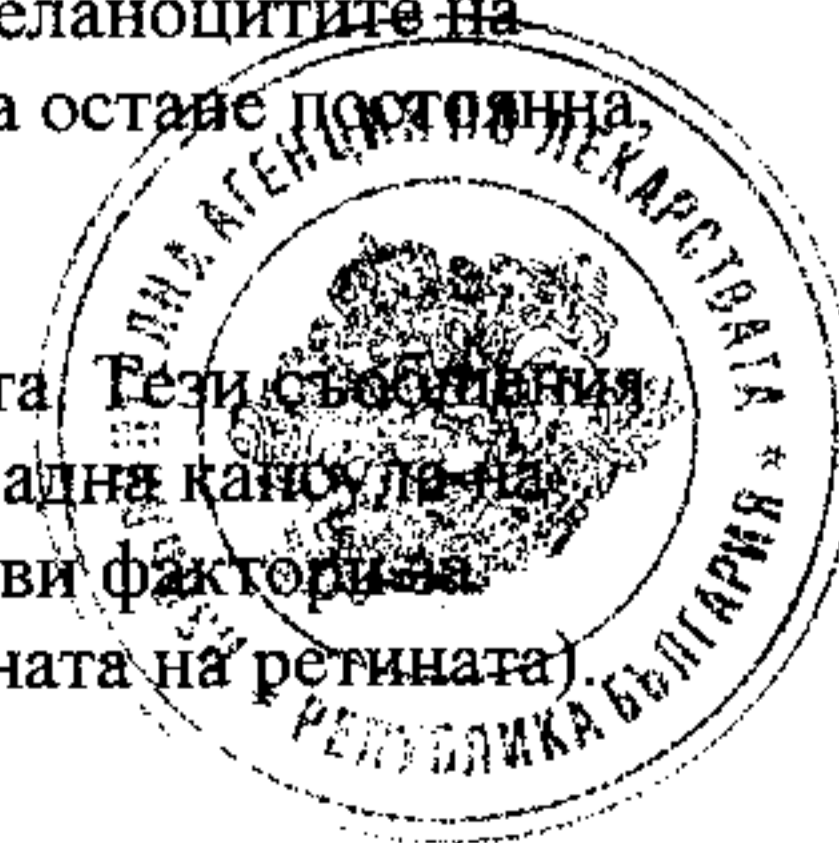
Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): главоболие, замаяност.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): миалгия, артралгия.

Латанопрост може да доведе до повишаване на кафявия пигмент в ириса, предимно при пациенти със смесено оцветяване на ириса (напр. синьо-кафяво, сиво-кафяво, жълто-кафяво и зелено-кафяво). Това се дължи на повишеното съдържание на маланин в меланоцитите на ирисната строма. При някои пациенти, промяната в цвета на ириса може да остане постоянна, вижте също т. 4.4.

Рядко по време на лечението с латанопрост се съобщава за оток на макулата. Тези съобщения са предимно при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или предната камера на лещата или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макуларен оток (напр. при диабетна ретинопатия и запушване вената на ретината).



Връзката между приложението на латанопрост и отока на макулата с неизяснен произход, не може да бъде изключена, вижте също т. 4.4.

Съобщавани са редки случаи на ирит/увеит. Повече от пациентите с тези случаи са имали съпътстващи предразполагащи фактори за развитието на ирит/увеит.

Съобщавани са редки случаи на астма, влошаване на астмата и диспнея. Има ограничен опит при пациенти с астма, но латанопрост не е показал ефект върху белодробната функция при проучвания с малък брой пациенти на стероидно или не-стероидно лечение, страдащи от средно тежка форма на астма. Няма опит при пациенти с тежка или нестабилна астма, поради което тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание, до натрупването на достатъчно опит.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Освен очно дразнене и хиперемия на конюнктивата, не са наблюдавани други очни нежелани ефекти при предозиране на латанопрост.

При случайно поглъщане на латанопрост, представената по-долу информация може да бъде полезна:

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 води до появата на симптоми, но доза от 5,5-10 микрограма/kg предизвиква гадене, коремна болка, замаяност, умра, горещи вълни и изпотяване. При маймуни, латанопрост е прилаган под формата на интравенозна инфузия в дози до 500 микрограма/kg, без значими ефекти върху сърдечно-съдовата система.

Интравенозното приложение на латанопрост при маймуни е било свързано с преходна бронхоконстрикция. Въпреки това, при пациенти с умерена бронхиална астма, не е наблюдавана индуцирана от латанопрост бронхоконстрикция, при локално очно приложение на доза седем пъти по-висока от прилаганата в клиничната практика доза латанопрост.

Лечение:

При предозиране на латанопрост, лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни средства и миотици, АТС код: S01EE01

Активното вещество латанопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е селективен простаноид FP рецепторен агонист, който понижава вътреочното налягане чрез повишаване оттичането на вътреочната течност. Понижаване на вътреочното налягане при хора започва три до четири часа след приложението, като максимален ефект настъпва след 8 до 12 часа. Понижението на налягането се запазва поне 24 часа.

Проучванията при животни и хора показват, че основният механизъм на действие е състояние на повишаване на увеосклералния отток, въпреки че при хора се съобщава и за известно повишаване капацитета на оттичане (понижаване съпротивлението на оттичане).



Масштабни проучвания показват, че латанопрост е ефективен като монотерапия. Освен това са проведени и клиничните проучвания изучаващи комбинираното приложение. Те включва проучвания, които показват, че латанопрост е ефективен в комбинация с бета-адренергични агонисти (тимолол). Краткотрайни (1 или 2 седмици) проучвания показват, че латанопрост проявява адитивен ефект в комбинация с адренергични агонисти (дипивалил епинефрин), перорални инхибитори на карбоанхидразата (ацетазоламид) и поне частичен адитивен ефект при комбиниране с холинергични агонисти (пилокарпин).

Клиничните проучвания показват, че латанопрост няма значим ефект върху образуването на вътреочната течност. Не е установен ефект на латанопрост върху кръвно-водната бариера.

Латанопрост няма или има незначителен ефект върху вътреочната кръвна циркулация, при приложение в клинични дози и при проучвания при маймуни. Въпреки това, при локално лечение е възможна появата на лека до умерена конюнктивална или еписклерална хиперемия.

Хроничното лечение с латанопрост на очите при маймуни, след екстракапсуларна екстракция на лещите не повлиява кръвоносните съдове на ретината, определено с помощта на флуоресцеинова ангиография.

При краткотрайно лечение, латанопрост не води до изтичане на флуоресцеин в задния очен сегмент при хора с псевдофакия.

В клинични дози, латанопрост няма значими фармакологични ефекти върху сърдечно-съдовата или дихателна система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Латанопрост (молекулно тегло 432,58) е изопропилестерен лекарствен прекурсор, който не е активен сам по себе си, но след хидролиза до киселина на латанопрост става биологично активен.

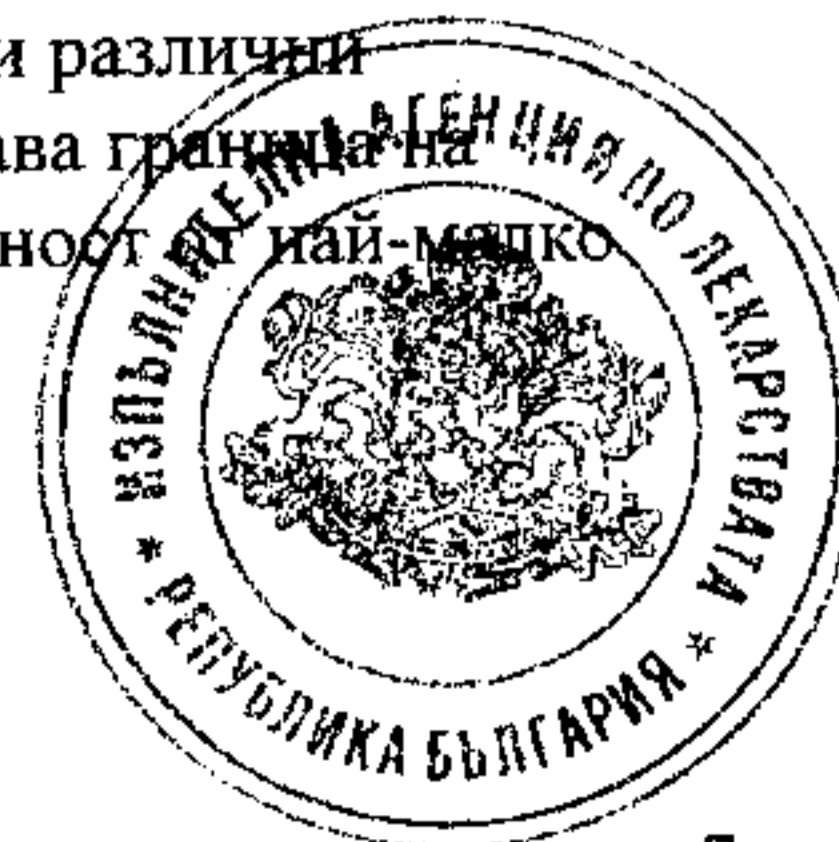
Лекарственият прекурсор се абсорбира добре през корнеята и цялото количество лекарство, което навлиза във вътреочната течност се хидролиза при преминаване през корнеята.

Проучванията при хора показват, че след локално приложение максимална концентрация във вътреочната течност се достига за около два часа. След локално приложение при маймуни, латанопрост се разпределя предимно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите. Само малко количество от лекарството достига задния сегмент.

Киселината на латанопрост практически не се метаболизира в окото. Основният метаболизъм се осъществява в черния дроб. Плазменият елиминационен полуживот при човека е 17 минути. Основните метаболити, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор метаболитите нямат или имат съвсем малка биологична активност при проучвания при животни и се отделят предимно с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както очната, така и системната токсичност на латанопрост е проучена при различни животински видове. Като цяло, латанопрост се понася добре, като притежава гранично най-малко безопасност между клинично прилагана в окото доза и системната токсичност 1000 пъти.



Високи дози латанопрост, около 100 пъти спрямо клиничната доза/kg телесно тегло, приложени интравенозно на неанестезирани маймуни са довели до повишаване на дихателната честота, вероятно в резултат на краткотрайна бронхоконстрикция. При проучвания с животни, латанопрост не е показал сенсibiliзирани свойства.

Не са установени токсични ефекти при дневни дози до 100 микрограма, приложени в очите на зайци или маймуни (клиничната доза е около 1,5 микрограма/око/дневно). При маймуни, обаче латанопрост е довел до повишаване пигментацията на ириса. Механизмът на повишена пигментация изглежда се крие в стимулиране образуването на меланин в меланоцитите на ириса, без наличието на пролиферативни промени. Промяната в оцветяването на ириса може да бъде трайна, вижте т. 4.4.

Проучванията върху хроничната очна токсичност показват, че приложението в око на 6 микрограма/дневно латанопрост, води до увеличаване на палпебралната цепнатина. Този ефект е обратим и настъпва при дози надвишаващи прилаганите в клиничната практика. Ефектът не е наблюдаван при хора.

Латанопрост е показал отрицателни резултати при тестове за обратими мутации при бактерии, теста за генни мутации при миши лимфоми и микронуклеарния тест при мишки. Хромозомни аберации са наблюдавани *in vitro* в човешки лимфоцити. Подобни ефекти са наблюдавани и при простагландин F_{2α}, естествен простагландин, което показва, че този ефект е класово-специфичен.

Допълнителните *in vitro/in vivo* проучвания за мутагенност върху непланирана ДНК синтеза при плъхове са били отрицателни, което показва, че латанопрост няма мутагенен потенциал. Карциногенните проучвания при мишки и плъхове са показали отрицателни резултати.

В проучвания при животни, латанопрост не е показал ефект върху мъжката или женска плодовитост. В ембриотоксични проучвания при плъхове не е наблюдавана ембриотоксичност при интравенозни дози (5, 50 и 250 микрограма/kg/дневно) латанопрост. Въпреки това, латанопрост е показал наличието на ембриофетални ефекти при зайци, при приложението на дози от 5 микрограма/kg/дневно и повече.

Дневна доза от 5 микрограма/kg (около 100 пъти по-висока от прилаганата в клиничната практика доза) е довела до появата на значима ембриофетална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късна резорбция и аборт, както и ниско тегло на плода.

Не е установен тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид 4,1 mg/ml
Бензалкониев хлорид 0,2 mg/ml
Едноосновен натриев фосфат, монохидрат
Динатриев фосфат, безводен
Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

In vitro проучванията са показали появата на преципитация при смесването на очни капки, съдържащи тиомерсал и латанопрост. При използването на подобни продукти, очните капки трябва да бъдат поставяни през интервал от най-малко пет минути.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след отваряне на контейнера:
4 седмици, при съхранение в хладилник (2 – 8°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Де се съхранява при 2 – 8°C.
Да не се замразява.
Да се пази от светлина.

Отворената бутилка може да се съхранява до 4 седмици, в хладилник (2 – 8°C).

6.5 Данни за опаковката

2,5 ml от очния разтвор е поставен в здраво затворен контейнер, представляващ бутилка от полиетилен с ниска плътност (LDPE).

Опаковката съдържа и откапващо устройство (капкомер), изработено от полиетилен с ниска плътност (LDPE).

Капачка на винт, изработена от полиетилен с висока плътност (HDPE).

Херметически затворената, съдържаща етикет бутилка е поставена в напечатана картонена кутия, заедно с листовка за потребителя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

