

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xalaprost 50 micrograms/ml eye drops solution  
Ксалапрост 50 микрограма/ ml капки за очи, разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml капки за очи, разтвор, съдържа 50 микрограма латанопрост  
2.5 ml капки за очи, разтвор, съдържат 125 микрограма латанопрост  
Помощно вещество: 0.2 ml бензалкониев хлорид/ ml капки за очи, разтвор

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор  
Разтворът представлява бистра безцветна течност, без съдържание на частици, с рН 6.5 ~ 6.9 и осмоларитет 250 ~ 300 mOsm/kg.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

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

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

За очно приложение

*Препоръчвана доза при възрастни (в това число пациенти в напреднала възраст)*

Обичайната лечебна доза е по една капка в засегнатото око (очи), веднъж дневно. За постигане на оптимален ефект се препоръчва Xalaprost да се прилага вечер.

Дозата Xalaprost не трябва да се прилага повече от веднъж дневно, тъй като по-честото прилагане намалява ефекта на понижаване на вътреочното налягане.

При пропускане на една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по предписаната схема.

Както и при други капки за очи, с цел намаляване на възможна системна абсорбция се препоръчва лакрималният сак да се притисне към медиалния кантус (пунктална оклузия) в продължение на една минута. Това трябва да се прави непосредствено след поставяне на всяка капка.

При използване на контактни лещи, те трябва да се свалят преди накапването на капките за очи и могат да бъдат поставени отново след 15 минути.

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение, прилагането трябва да става на интервал от поне 5 минути.

Заместването на друго офталмологично антиглаукомно средство с Xalaprost трябва да става след консултация със специалист.

#### Деца

Безопасността и ефективността при деца не е установена.

Поради това Xalaprost не се препоръчва за употреба при деца.

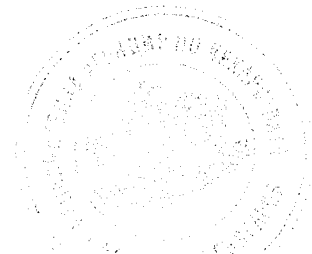
## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100309

Разрешение № П-9557/03.05.2010

Одобрение № /



#### *Начин на приложение*

За предпазване на апликатора-капкомер и разтвора от замърсяване, трябва да се избягва допиране на върха на капкомера до клепачите и околните повърхности, както и до други повърхности. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съхраняват шишето плътно затворено, когато разтворът не се използва.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества в Xalaprost.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Latanoprost може да доведе до постепенна промяна на цвета на очите, тъй като увеличава количеството кафяв пигмент в ириса. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат информирани относно възможната промяна в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия.

Тази промяна в цвета на очите е наблюдавана предимно при пациенти със смесен цвят на ириса, т.е. синьо-кафяв, сиво-кафяв, жълто-кафяв и зелено-кафяв.

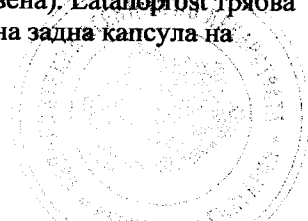
Проучвания с latanoprost сочат, че промяната в цвета на очите обикновено настъпва през първите 8 месеца от началото на лечението и рядко през втората или третата година от лечението. Степента на прогресия на пигментация на ирисите намалява с времето и остава постоянна в рамките на 5 години. Ефектът на повишена пигментация не е проучван за период по-дълъг от 5 години. В открито 5-годишно проучване за безопасност на latanoprost, 33% от пациентите са развили пигментация на ириса (виж точка 4.8). Промяната в цвета на ириса в повечето случаи е слаба и често може да не се забележи. Честотата на промяна в пигментацията при пациентите със смесен цвят на ирисите варира от 7 до 85% и е най-изявена при пациенти с жълто-кафяв цвят на ириса. При пациентите с хомогенно син цвят на очите не е наблюдавана промяна, а при пациенти с хомогенно сив, зелен или кафяв цвят на очите такава промяна се наблюдава рядко.

Промяната в цвета на ириса се дължи на повишено съдържание на меланин в стромалните меланоцити на ириса, а не на промяна в броя на меланоцитите.

В типичния случай кафявата пигментация около зеницата се увеличава концентрично към периферията на засегнатото око, но и целият ирис или части от него могат да станат по-кафеникави. Не е наблюдавано допълнително увеличение на кафявия пигмент на ириса след прекъсване на лечението. До момента в клинични проучвания не е установена връзка с каквито и да било симптоми или патологични изменения. Лечението не повлиява невуси или точици в ириса. Клиничните проучвания не са установили натрупване на пигмент в трабекуларната мрежа или в друга част в предната камера на окото. Петгодишният клиничен опит сочи, че нарастването на пигментацията на ириса не се свързва с каквито и да било клинични последици и лечението с Latanoprost може да продължи при поява на промяна в пигментацията. Независимо от това, пациентите трябва да бъдат редовно проследявани и в зависимост от клиничното състояние лечението може да бъде прекратено.

Опитът от прилагането на latanoprost при хронична закрито-ъгълна глаукома, открито-ъгълна глаукома при пациенти с псевдофакия и пигментна глаукома е ограничен. Липсва опит от лечение с latanoprost при възпалителна и неоваскуларна глаукома, възпалителни очни съточния или вродена глаукома. Latanoprost има слаб или никакъв ефект върху зеницата, но липсва опит от прилагането му при остри пристъпи на закрито-ъгълна глаукома. Затова до натрупване на по-голям клиничен опит се препоръчва прилагането на Latanoprost в такива случаи да става с повишено внимание.

Данните от проучванията за приложението на latanoprost в пери-оперативния период при операция на катаракта са ограничени. Latanoprost трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти. Съобщава се за случаи на макулен едем (виж 4.8) при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна капсула на лещата или предно-камерни лещи, както и при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен едем (диабетна ретинопатия и оклузия на ретинална вена). Latanoprost трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с афакия, с псевдофакия с разкъсана задна капсула на



лещата или предно- камерни лещи, както и при пациенти с известни рискови фактори за кистоиден макулен едем.

Latanoprost трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с доказани предразполагащи фактори към ирит/увеит.

Опитът от прилагането на latanoprost при пациенти с астма е ограничен; постмаркетингови данни сочат някои случаи на обостряне на астма и/или диспнея.

Следователно пациентите с анамнеза за астма трябва да бъдат лекувани с повишено внимание до натрупване на достатъчен клиничен опит; виж 4.8.

Наблюдавани са случаи на периорбитална промяна в цвета на кожата, като повечето съобщения касаят пациенти от японски произход. Клиничният опит до момента сочи, че периорбиталната промяна в цвета на кожата не е постоянна и в някои случаи преминава в хода на лечението с latanoprost.

Лечението с latanoprost може да доведе до постепенна промяна на миглите на окото и велусното окосмяване на третираното око и заобикалящите го повърхности; тези промени включват увеличена дължина, дебелина, пигментация, брой на миглите или космите и растеж на миглите в неправилна посока. Промените в състоянието на миглите са обратими и преминават при прекратяване на лечението.

Latanoprost съдържа бензалкониев хлорид, широко използван като консервант в офталмологични продукти.

Да се избягва контакт с меки контактни лещи. Преди прилагането контактните лещи трябва да се свалят и да се изчака 15 минути преди поставянето им отново. Води до обезцветяване на меките контактни лещи.

*Простагландините и простагландиновите аналози са биологично активни субстанции, които могат да се абсорбират през кожата. Бременни жени или жени които искат да забременеят трябва да вземат необходимите мерки за избягване на пряк контакт със съдържанието на флакона. Независимо от малката вероятност, в случай на пряк контакт със значителна част от съдържанието на флакона, засегнатата част от тялото трябва незабавно да бъде добре почистена.*

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Липсват данни за доказани лекарствени взаимодействия.

Съобщава се за парадоксално повишение на вътреочното налягане след едновременно очно приложение на два простагландинови аналози. Затова едновременното използване на два или повече простагландини, простагландинови аналози или производни на простагландина не се препоръчва.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Безопасността на този лекарствен продукт по време на бременност при хора не е доказана. Продуктът има потенциално опасни фармакологични ефекти по отношение на протичане на бременността, а също така за плода и новороденото в рамките на неонаталния период. Следователно, Latanoprost не трябва да бъде използван по време на бременност.

##### *Лактация*

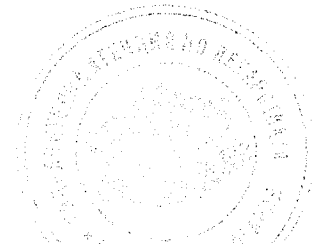
Latanoprost и неговите метаболити могат да преминат в майчината кърма, затова Xalaprost не трябва да бъде използван от кърмачки или кърменето трябва да бъде прекратено.

#### **4.6. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xalaprost повлиява слабо до умерено способността за шофиране и работа с машини.

Както при всички други очни препарати, поставянето на очните капки може да причини преходно замъгляване на зрението.

#### **4.7. Нежелани лекарствени реакции**



По-голямата част от нежеланите реакции са свързани със зрителната система. 33% от пациентите в открито 5-годишно проучване на безопасността на Latanoprost са развили пигментация на ириса (виж 4.4). Другите очни нежелани реакции са обикновено преходни и се проявяват при прилагане на дозата. Честотата на нежелани реакции е категоризирана, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/10, < 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Пост-маркетинговият опит не сочи данни за честотата на нежелани реакции.

#### **Много чести ( $\geq 1/10$ ):**

##### ***Очни нарушения:***

Увеличена пигментация на ириса; лека до умерена хиперемия на конюнктивата, дразнене на очите (парене, сърбеж, щипене и усещане за чуждо тяло); промени в миглите и финните косъмчена (потъмняване, удебеляване, удължаване, увеличаване на броя на миглите) (по-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти от японски произход).

#### **Чести ( $\geq 1/10, < 1/10$ )**

##### ***Очни нарушения:***

Преходни точковидни епителни ерозии, обикновено без симптоми; блефарит, болка в окото.

#### **Нечести ( $\geq 1/1000$ )**

##### ***Очни нарушения:***

Едем на клепачите, сухо око, кератит, замъглено зрение, конюнктивит

##### ***Нарушения на кожата и подкожните тъкани:***

Кожен обрив

#### **Редки ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )**

##### ***Очни нарушения:***

Ирит/увеит (повечето от съобщенията касаят пациенти със съпътстващи предразполагащи фактори); макулен едем; симптоматичен едем и ерозии на роговицата; периорбитален едем; неправилен растеж на миглите, понякога водещ до дразнене на окото; допълнителен ред власинки в отвора на мейбомиевите жлези (дистихиаза).

##### ***Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:***

Астма, обостряне на астма и диспнеа.

##### ***Нарушения на кожата и подкожните тъкани:***

Локализирана реакция на кожата на клепачите; потъмняване на кожата на клепачите.

#### **Много редки ( $< 1/10\ 000$ )**

##### ***Сърдечни нарушения:***

Влошаване на симптомите на предшестваща ангина.

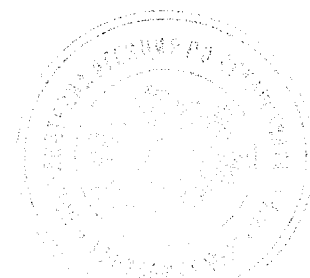
##### ***Общи нарушения:***

Гръдна болка

Допълнителни постмаркетингови спонтанни съобщения:

##### ***Нарушения на нервната система***

Главоболие. Замаяване



*Сърдечни нарушения:*

Палпитации

*Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителните тъкани:*

Миалгия; арталгия

#### **4.9. Предозиране**

##### **Симптоми:**

При евентуално предозиране на Xalaprost не са известни други очни реакции с изключение на дразнене и хиперемия на конюнктивата.

При неволно поглъщане на Xalaprost следната информация може да бъде от полза: Едно шише съдържа 125 микрограма latanoprost. Повече от 90% от медикамента се метаболизира при първо преминаване през черния дроб. Интравенозна инфузия от 3 микрограма/kg телесно тегло при здрави доброволци не е индуцирала симптоми, но доза от 5.5-10 микрограма/kg причинява гадене, коремна болка, замайване, умора, горещи вълни и изпотвяване. Latanoprost е прилаган като интравенозна инфузия при маймуни в дози до 500 микрограма/kg без тежки ефекти спрямо сърдечно-съдовата система. Интравенозното прилагане на latanoprost при маймуни се свързва с преходна бронхоконстрикция. При пациенти с умерена бронхиална астма обаче топичното прилагането на latanoprost в доза 7 пъти по-голяма от терапевтичната доза Xalaprost не води до поява на бронхоконстрикция.

##### **Лечение:**

При евентуално предозиране на Xalaprost лечението е симптоматично.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, аналози на простагландина, АТС код: S01EE01.

Активната съставка latanoprost, простагландинов  $F_{2\alpha}$ аналог е селективен протаноиден  $FP$  рецепторен агонист, намаляващ вътреочното налягане чрез увеличаване на оттичането на вътреочната течност.

Понижението на вътреочното налягане при хора започва три до четири часа след прилагането, като максимален ефект се постига след осем до дванадесет часа. Понижението на налягането са запазва в продължение на поне 24 часа.

Проучвания при животни и хора сочат, че основният механизъм на действие е повишаване на увеосклералния отток, въпреки че при хора се съобщава за известна промяна на механизма на оттичане (намалено съпротивление на оттока).

Основните проучвания сочат, че Latanoprost Malcosa е ефективен в монотерапия. Те включват и проучвания, демонстриращи ефективността на latanoprost в комбинация с бета-адренергични антагонисти (timolol).

Краткосрочни проучвания (1 до 2 седмици) сочат адитивен ефект на latanoprost, прилаган в комбинация с адренергични агонисти (dipivalyl epinephrine), перорални инхибитори на карбоанхидраза (acetazolamide) и поне частичен адитивен ефект в комбинация с холинергици (pilocarpine).

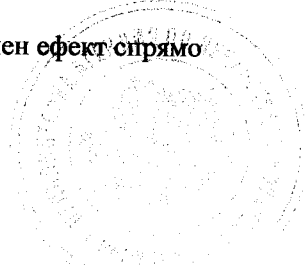
Резултатите от клинични проучвания сочат, че latanoprost няма сигнификантен ефект върху производството на вътреочна течност. Не е установен ефект на latanoprost върху кръвно-преднокамерната вътреочна бариера.

Експериментални проучвания при маймуни сочат, че прилаган в терапевтични дози Latanoprost не повлиява или има пренебрежим ефект спрямо вътреочното кръвообращение. Прилаган локално може да индуцира поява на лека до умерена конюнктивна и еписклерална хиперемия.

Дългосрочното лечение с latanoprost на очите на маймуни, подложени на екстракапсуларна екстракция на лещата, не засяга кръвоносни съдове на ретината, демонстрирано с флуоресцеинова ангиография.

При краткосрочно лечение Latanoprost не е причинил излив на флуоресцеин в задния сегмент на окото при пациенти с псевдофакия.

Прилаган в терапевтична доза Latanoprost не предизвиква сигнификантен фармакологичен ефект спрямо сърдечно-съдовата или дихателната система.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

Latanoprost (mw 432.58) е лекарствено вещество от изопропил естерен тип, което само по себе си е неактивно, но след хидролиза до активна киселина става биологично активен (prodrug).

Абсорбира се добре в роговицата, като цялото количество вещество, попаднало във вътреочната течност, се хидролизира при преминаването през роговицата.

Клинични проучвания сочат, че пикови концентрации във вътреочната течност се достигат в рамките на около два часа след локално приложение. След локално приложение при маймуни latanoprost се разпределя предимно в предния сегмент, конюнктивата и клепачите. До задния сегмент достигат само малки количества от медикамента.

Киселината на latanoprost практически не се метаболизира в окото. Основният метаболизъм протича в черния дроб. Плазменият полу-живот при хора е 17 минути. Основните метаболити, 1,2 –динор и 1,2,3,4-тетранор, показали липса на активност или слаба активност в експериментални проучвания с животни, се екскретират предимно в урината.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Очната и системна токсичност на latanoprost са оценявани при няколко животински вида. Като цяло latanoprost се понася добре, с граница на безопасност между клинично прилаганата очна доза и дозата при системна токсичност поне 1000 пъти. Демонстрирано е, че високи дози latanoprost, около 100 пъти по-високи от клиничната доза на kg телесно тегло, приложени интравенозно на неанестезирани маймуни, повишават дихателната честота, което вероятно се дължи на краткосрочна бронхоконстрикция. Експериментални проучвания с животни не са установили ефект на сенсибилизация на latanoprost.

Не са установени токсични ефекти в окото при прилагане на дози от до 100 микрограма на едно око дневно при зайци или маймуни (клинична доза около 1.5 микрограма на едно око дневно). Прилагането на latanoprost при маймуни е демонстрирало увеличение на пигментацията на ириса.

Механизмът на увеличение на пигментацията изглежда се състои в стимулиране на производството на меланин в меланоцитите на ириса, без да бъдат наблюдавани пролиферативни изменения. Промяната в цвета на ириса може да бъде постоянна.

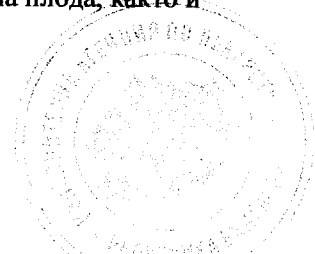
Проучвания на хроничната очна токсичност сочат, че latanoprost, прилаган в доза 6 микрограма на око дневно, предизвиква увеличаване на клепачната цепка. Този ефект е обратим и се проявява при дози по-високи от клинично прилаганите. Ефектът не е наблюдаван при хора.

Не е установена мутагенност на latanoprost при обратими тестове за мутагенност при бактерии, тест за генна мутация при лимфома на мишка и микронуклеарен тест на мишка. Наблюдавани са хромозомни аберации при човешки лимфоцити *in vitro*. Подобни ефекти са наблюдавани при естествено срещания простагландин F2 $\alpha$ , което сочи ефект на терапевтичния клас.

Допълнителните проучвания за мутагенност при *in vitro/in vivo* синтез на ДНК при плъхове са били отрицателни и сочат липса на мутагенен потенциал на latanoprost. Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове също са отрицателни.

Не е установен какъвто и да е ефект на latanoprost върху фертилитета на мъжки или женски животни в експериментални проучвания. В проучване на ембриотоксичността при плъхове не е наблюдавана ембриотоксичност при интравенозно прилагане на latanoprost в дози (5, 50 и 250 микрограма/kg/ден. Установено е обаче, че при зайци latanoprost индуцира ембриолетален ефект, прилаган в дози от 5 микрограма/kg дневно и по-високи.

Доза от 5 микрограма/kg дневно (около 100 пъти клиничната доза) води до сигнификантна ембрионална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късна реабсорбция и загуба на плода, както и намаление на теглото на плода.



Не е установен тератогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Бензалкониев хлорид  
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат  
Динатриев хидрогенфосфат безводен  
Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

Проучвания *in vitro* сочат , че настъпва преципитация при смесване на Xalaprost с капки за очи , съдържащи thiomersal. При използване на такива лекарствени средства, прилагането на капките трябва да става на интервал от поне пет минути.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

Срок на годност след отваряне на опаковката: 4 седмици при температура 2-8 °С.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилни условия (2° до 8° С), защитен от пряка светлина. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел предпазване от пряка слънчева светлина.

Срок на годност след отваряне на опаковката: 4 седмици при съхранение при температура 2-8 °С.

### **6.5. Вид и съдържание на контейнера**

Флакон от полиетилен с ниска плътност, с капкомер от полиетилен с ниска плътност и обезопасяваща завинтваща се капачка от полиетилен с висока плътност.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални препоръки

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Полша

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

