

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксалатан 50 микрограма/ml капки за очи, разтвор
Xalatan 50 micrograms/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml капки за очи, разтвор съдържат 50 микрограма латанопрост.

Една капка съдържа около 1,5 микрограма латанопрост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9900241
Разрешение №	69275
Датум на издана	22-08-2025
Латанопрост (latanoprost).	
Оригинален №	

Помощни вещества с известно действие

Бензалкониев хлорид 0,2 mg/ml е включен като консервант.

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339i) 7,70 mg/ml.

Динатриев фосфат, безводен (E339ii) 1,55 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор.

Разтворът е прозрачна, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване на повишено вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертония при възрастни (включително пациенти в старческа възраст).

Намаляване на повишено ВОН при педиатрични пациенти с повишено ВОН и глаукома в детска възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

Препоръчителното лечение е една капка в засегнатото око (очи) веднъж дневно. Оптимален ефект се постига, ако Ксалатан се прилага вечер.

Ксалатан не трябва да се прилага повече от един път дневно, тъй като е доказано, че по-честото приложение намалява ефекта на понижаване на ВОН.

Ако бъде пропусната доза, лечението следва да продължи нормално, с приложение на следващата доза.

Педиатрична популация

Ксалатан капки за очи, разтвор може да се прилага при педиатрични пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертония, както при възрастни. Липсват данни при недоносени деца (родени преди 36 гестационна седмица). Данните при възрастовата група <1 година са ограничени (виж точка 5.2).



Начин на приложение

Както при всички капки за очи, за да се намали възможната системна абсорбция, се препоръчва лакрималният сак да бъде притиснат за една минута във вътрешния ъгъл на окото (точково затваряне). Това трябва да се направи веднага след приложение на всяка капка.

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

Ако се употребява повече от един лекарствен продукт за локално приложение в очите, лекарствените продукти трябва да бъдат прилагани през интервал от минимум пет минути.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към латанопрост или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в пигментацията на ириса

Ксалатан може постепенно да предизвика промяна в цвета на окото чрез увеличаване на количеството на кафявия пигмент в ириса. Преди назначаване на лечението пациентите трябва да бъдат информирани за възможността от постоянна промяна на цвета на окото. Едностранното лечение може да доведе до трайна хетерохромия.

Тази промяна в цвета на очите е била наблюдавана предимно при пациенти със смесен цвят на ирисите, т.е. синьо-кафяв, сиво-кафяв, жълто-кафяв и зелено-кафяв. В проучвания с латанопрост, началото на промяната настъпва обикновено в рамките на първите 8 месеца от лечението, рядко през втората или третата година и не е наблюдавано след четвъртата година от лечението. Степента на прогресия на пигментация на ириса намалява с времето и се стабилизира за пет години. Ефектът на увеличена пигментация след пет години не е оценен. В открито 5-годишно проучване за безопасността на латанопрост, 33% от пациентите са развили пигментация на ириса (вж. точка 4.8). Промяната в цвета на ириса в повечето случаи е лека и често не е наблюдавана клинично. Честотата при пациенти с ириси със смесен цвят варира от 7 до 85% с най-висока честота при жълто-кафявите ириси. Не е наблюдавана промяна при пациенти с хомогенно сини очи, а при пациенти с хомогенно сиви, зелени или кафяви очи промяната е наблюдавана рядко.

В дългосрочно обсервационно педиатрично проучване, оценяващо хиперпигментационни промени в окото при пациенти с педиатрична глаукома, потъмняване на цвета на ириса и локализирана пигментация на ириса са наблюдавани в малко по-голяма степен при пациенти в групата с експозиция на латанопрост в сравнение с групата без експозиция (вж. точка 5.1).

Промяната в цвета се дължи на повишено съдържание на меланин в меланоцитите на ирисната строма и не се дължи на увеличаване броя на меланоцитите. В типичните случаи кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатите очи, но целият ирис или части от него могат да станат по-кафеникави. Не е наблюдавано по-нататъшно увеличение на кафявия пигмент на ириса след спиране на лечението. Тя не е била свързана с никакъв симптом или патологични промени в клиничните проучвания, проведени досега.

Невусите или точиците върху ириса не се повлияват от лечението. В клинични проучвания не е наблюдавано натрупване на пигмент в трабекуларната мрежа или на други места в предната очна камера. Петгодишният клиничен опит показва, че увеличената пигментация на ириса няма никакво негативно клинично последствие и приложението на Ксалатан може да бъде продължено, ако се появи пигментиране на ириса. Въпреки това пациентите трябва да бъдат



редовно проследявани и ако клиничната ситуация го изисква, лечението с Ксалатан може да бъде спряно.

Има ограничен опит с Ксалатан при хронична закритоъгълна глаукома, откритоъгълна глаукома при пациенти с псевдоафакия и при пигментна глаукома. Няма опит с Ксалатан при възпалителна и неоваскуларна глаукома или възпалителни очни състояния. Ксалатан няма или има минимален ефект върху зеницата, но липсва опит при остри пристъпи на закритоъгълна глаукома. Поради това се препоръчва повишено внимание при приложение на Ксалатан при тези заболявания до натрупване на повече опит.

Има ограничени данни от проучвания за употребата на Ксалатан през периперативния период при операция на катаракта. Ксалатан трябва да бъде използван внимателно при тези пациенти.

Ксалатан трябва да бъде използван внимателно при пациенти с анамнеза за херпетичен кератит и трябва да се избягва в случаи на активен херпес симплекс кератит и при пациенти с анамнеза за рецидивиращ херпетичен кератит, конкретно свързан с простагландинови аналози.

Съобщения за макулен едем (вж. точка 4.8) настъпил главно при пациенти с афакия, пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или предно-камерни лещи, или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен едем (като диабетна ретинопатия и ретинална венозна оклузия). Препоръчва се повишено внимание при приложение на Ксалатан при пациенти с афакия, пациенти с псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или предно-камерни лещи или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен едем.

При пациенти с известни предразполагащи рискови фактори за ирит/увеит Ксалатан може да бъде използван внимателно.

Има ограничен опит при пациенти с астма, но има съобщения за случаи на обостряне на астма и/или диспнея през постмаркетинговото наблюдение. Следователно пациентите с астма трябва да бъдат лекувани внимателно до натрупването на достатъчно опит. Вж. също точка 4.8.

Наблюдавана е промяна в цвета на кожата около очите, като повечето съобщения са били при японски пациенти. Опитът до момента показва, че периорбиталната промяна в цвета на кожата не е трайна и в някои случаи е изчезнала с продължаване на лечението с Ксалатан.

Латанопрост може постепенно да измени миглите и околоочния мъх (*vellus*) на третираното око и околоочните участъци; тези промени включват увеличаване на дължината, гъстотата, пигментацията, броя на миглите и косъмчетата и растеж на миглите в неправилна посока. Промените в миглите са обратими при прекратяване на лечението.

Консервант

Ксалатан съдържа бензалкониев хлорид, който обикновено се използва като консервант в офталмологичните продукти. От наличните ограничени данни не се наблюдава разлика в профила на нежеланите събития при деца, в сравнение с възрастни. По принцип обаче при очите на деца се наблюдава по-силна реакция за даден стимул, отколкото при очите на възрастни. Дразненето може да има негативен ефект върху придържането към лечението при деца. Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява очно дразнене, симптоми на сухота в очите и може да засегне слъзния филм и повърхността на роговицата. Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сухота в очите и при пациенти, при които роговицата може да е нарушена. Пациентите трябва да се проследяват в случай на продължителна употреба.

Контактни лещи

Контактните лещи могат да абсорбират бензалкониевия хлорид и трябва да се свалят преди прилагане на Ксалатан, но могат да се поставят отново след 15 минути (вж. точка 4.8).



Педиатрична популация

Данните за ефикасност и безопасност при възрастовата група <1 година са много ограничени (вж. точка 5.1). Липсват данни при недоносени деца (родени преди 36 гестационна седмица).

При деца от 0 до <3 години, които страдат основно от първична вродена глаукома (primary congenital glaucoma, PCG), хирургичното лечение (напр. трабекулотомия/гониотомия) остава лечение от първа линия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Липсват сигурни данни за взаимодействия с други лекарства.

Има съобщения за парадоксално повишение на ВОН вследствие едновременната офталмологична употреба на два простагландинови аналога. Поради това не се препоръчва употребата на два или повече простагландина, простагландинови аналози и простагландинови производни.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт при употреба по време на бременност не е установена при хора. Той има потенциални рискови фармакологични ефекти по отношение на периода на бременността, на нероденото или новороденото дете. Поради това Ксалатан не трябва да бъде използван по време на бременност.

Кърмене

Латанопрост и неговите метаболити могат да преминат в майчиното мляко и следователно Ксалатан не трябва да бъде използван при кърмещи жени или кърменето трябва да бъде спряно.

Фертилитет

Не е установен ефект на латанопрост върху мъжкия или женския фертилитет при проучвания върху животни (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ксалатан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Подобно на други очни препарати, приложението на очни капки може да предизвика временно замъгляване на зрението. Докато това не отмине, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Повечето нежелани реакции са свързани със зрителната система. В открито 5-годишно проучване за безопасността на латанопрост, 33% от пациентите са развили пигментация на ириса (вж. точка 4.4). Другите нежелани реакции, свързани със зрението, по принцип са преходни и възникват при приложение на дозата.

б. Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са категоризирани по честота, както следва: 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 $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000
Инфекции и инфестации				Херпетичен кератит*§	
Нарушения на нервната система			Главоболие*; замаяност*		
Нарушения на очите	Увеличена пигментация на ириса; лека до умерена конюнктивал на хиперемия; очно дразнене (парене, усещане за „песъчинки”, сърбеж, бодеж и усещане за чуждо тяло); промени в миглите и околоочния мъх (увеличаване на дължината, гъстотата, пигментация та и броя на миглите)	Точковиден кератит, най- често без симптоматик а; блефарит; болка в окото; фотофобия; конюнктивит *	Едем на клепачите; сухота в очите; кератит*; замъглено зрение; макулен едем, включително кистозен макулен едем*; увеит*	Ирит*; едем на корнеята*; ерозия на корнеята; периорбитал ен едем; трихиаза*; дистихиаза; киста на ириса*§; локализирана кожна реакция на клепачите; потъмняване на кожата на клепачите; псевдо- пемфигоид на очната конюнктива* §	Промени около орбитите и клепачите, водещи до задълбочаван е на клепачната гънка
Сърдечни нарушения			Стенокардия; палпитации*		Нестабилна стенокардия
Респираторн и, гръдни и медиастинал ни нарушения			Астма*; диспнея*	Влошаване на астма	
Стомашно- чревни нарушения			Гадене*; повръщане*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив	Сърбеж	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан			Миалгия*; артралгия*		



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Болка в гърдите*		

*НЛР, идентифицирана при постмаркетинговата употреба

§ Честотата на НЛР е определена с „Просто тройно правило“

Много рядко са съобщавани случаи на калцификация на роговицата при някои пациенти със значително увредени роговици във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати.

в. Описание на избрани нежелани реакции

Няма предоставена информация

г. Педиатрична популация

При две краткосрочни клинични изпитвания (≤12 седмици), включващи 93 (25 и 68) педиатрични пациенти, профилът на безопасност е подобен на този при възрастни и не са идентифицирани нови нежелани събития. Краткосрочните данни за безопасност при различните педиатрични подгрупи също са сходни (вж. точка 5.1). Нежелани събития, наблюдавани по-често в педиатричната популация, в сравнение с възрастни са: назофарингит и пирексия.

В дългосрочно обсервационно педиатрично проучване, включващо 115 пациенти, профилът на безопасност съответства на профила, съобщен в предходни педиатрични проучвания, и не са установени нови нежелани събития (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

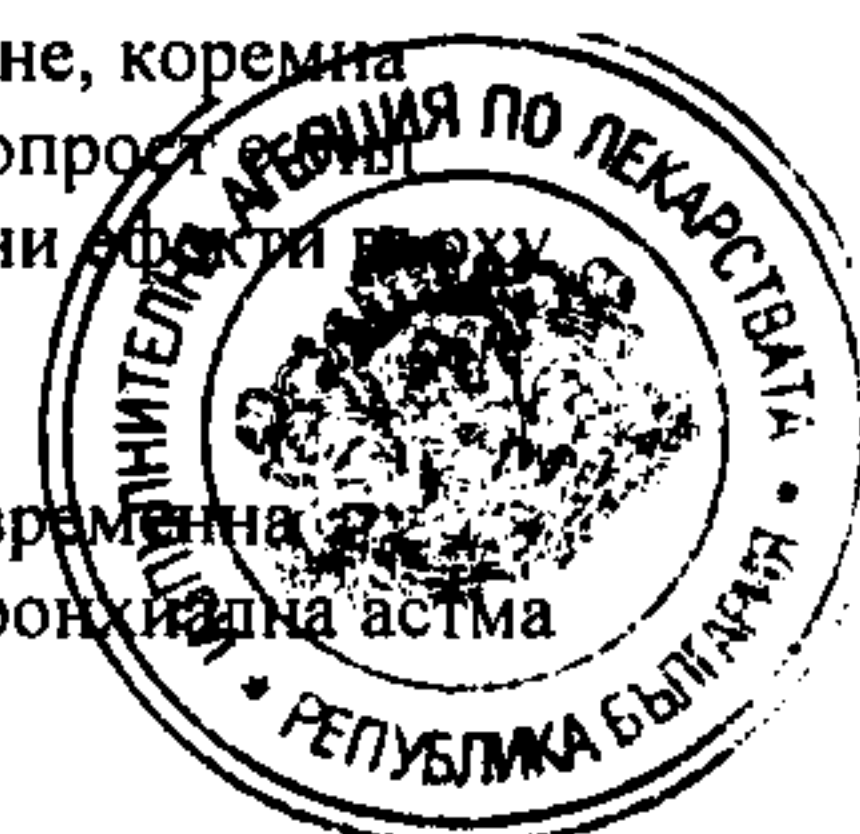
Симптоми

Освен очно дразнене и конюнктивна хиперемия не са известни никакви други очни нежелани реакции при предозиране на Ксалатан.

Лечение

Следната информация може да е от полза, ако Ксалатан бъде погълнат случайно: Една бутилка съдържа 125 микрограма латанопрост. Повече от 90% се метаболизира при първо преминаване през черния дроб. Интравенозна инфузия на 3 микрограма/kg при здрави доброволци не е предизвикала симптоми, но доза от 5,5-10 микрограма/kg е предизвикала гадене, коремна болка, виене на свят, отпадналост, топли вълни и потене. При маймуни латанопрост е прилаган като интравенозна инфузия в дози до 500 микрограма/kg без сериозни ефекти върху сърдечно-съдовата система.

Интравенозното приложение на латанопрост при маймуни е било свързано с временна бронхоконстрикция. Въпреки това при пациенти с умерено тежка форма на бронхиална астма



латанопрост не е предизвикал бронхоконстрикция при локално приложение върху очите в доза седем пъти по-голяма от терапевтичната доза Ксалатан.

При предозиране на Ксалатан лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства; антиглаукомни препарати и миотици, простагландинови аналози, АТС код S01EE01

Механизъм на действие

Активното вещество латанопрост, аналог на простагландин $F_{2\alpha}$, е селективен протаноид-FP-рецепторен агонист, който понижава ВОН чрез засилване оттичането на вътреочна течност.

Фармакодинамични ефекти

Понижението на ВОН при хора започва три до четири часа след приложението, а максималният ефект се достига след осем до дванадесет часа. Понижението на налягането се запазва поне 24 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при животни и хора показват, че основният механизъм на действие е повишение на увеосклералния отток, въпреки че при хора се съобщава и за леко нарастване на капацитета на оттока (намалено съпротивление на оттока).

Основните проучвания са демонстрирали, че монотерапията с Ксалатан е ефективна. Проведени са допълнителни клинични проучвания за изследване на комбинираното лечение. Те включват проучвания, които показват, че латанопрост е ефективен в комбинация с бета-адренергични антагонисти (тимолол). Краткосрочни проучвания (1 или 2 седмици) показват, че ефектът на латанопрост в комбинация с адренергични агонисти (дипивалил епинефрин), перорални инхибитори на карбоанхидразата (ацетазоламид) е адитивен и поне отчасти адитивен в комбинация с холинергични антагонисти (пилокарпин).

Клинични проучвания са показали, че латанопрост няма значим ефект върху продукцията на вътреочна течност. Латанопрост изглежда няма ефект върху кръвно-преднокамерната вътреочна бариера.

Приложен в терапевтични дози и според проучвания при маймуни латанопрост няма или има незначителен ефект върху вътреочното кръвообращение. Въпреки това при локално лечение може да настъпи лека до умерена конюнктивална или еписклерна хиперемия.

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

При краткосрочно лечение латанопрост не е причинил излив на флуоресцин в задния очен сегмент при хора с псевдофакия.

Установено е, че в терапевтични дози латанопрост няма сигнификантни фармакологични ефекти върху сърдечно-съдовата или дихателна система.

Публикуваното проучване за лечение на глаукома в Обединеното кралство (United Kingdom Glaucoma Treatment Study, UKGTS), рандомизирано, тройно маскирано плацебо-контролирано изпитване, оценява ефикасността на капки за очи с латанопрост (50 mcg/ml) при запазване на зрителното поле при 516 пациенти с новодигностцирана лека до умерена степен на



откритоъгълна глаукома (open-angle glaucoma, OAG). Петдесет и девет пациенти (25,6%; 95% CI 20,1 – 31,8) в групата с плацебо са имали влошаване на зрителното поле, съвместимо с глаукомата, в сравнение с 35 пациенти (15,2%; 95% CI 10,8 – 20,4) в групата с латанопрост ($p = 0,006$), свързано с понижение на ВОН от изходното ниво от 3,8 mmHg в групата с латанопрост и 0,9 mmHg в групата с плацебо (след последното наблюдение се извършва корекция). Времето до първото влошаване е значително по-дълго в групата с латанопрост от групата с плацебо (коригиран HR 0,44, 95% CI 0,28 – 0,69; $p = 0,0003$). Въпреки ранното прекратяване на изпитването след междинния анализ на базата на първичния резултат за времето до събитието и потенциалното ограничение на голямата загуба от проследяването на пациентите, проучването демонстрира, че намаляването на ВОН с латанопрост отлага влошаването на зрителното поле при някои пациенти с лека до умерена степен на откритоъгълна глаукома.

Педиатрична популация

Ефикасността на латанопрост при педиатрични пациенти ≤ 18 години е установена по време на 12-седмично двойно-сляпо клинично проучване на латанопрост, сравнен с тимолол при 107 пациенти, диагностицирани с повишено вътреочно налягане и глаукома при деца. Изискването за новородени е било да са родени поне след 36 гестационна седмица. На пациентите е прилаган или латанопрост 50 микрограма/ml веднъж дневно, или тимолол 0,5% (или по избор 0,25% при пациенти под 3 години) два пъти дневно. Първичната крайна точка за ефикасност е средното понижение на ВОН спрямо началната стойност през Седмица 12 от проучването. Средното понижение на ВОН при групите, получавали латанопрост и тимолол, е сходно. При всички възрастови групи, включени в проучването (0 до <3 години, 3 до <12 години и между 12 и 18 години), средното понижение на ВОН през Седмица 12 на групата, лекувана с латанопрост, е сходна с тази при групата, лекувана с тимолол. Въпреки това, данните за ефикасност при възрастовата група от 0 до <3 години се базират само на 13 пациенти, лекувани с латанопрост, а при 4-мата пациенти, представящи групата от 0 до <1 година, не се наблюдава значима ефикасност по време на клиничното педиатрично проучване. Липсват данни при недоносени деца (родени преди 36 гестационна седмица).

Понижението в стойностите на ВОН при пациентите в подгрупата с PCG е сходно при подгрупата, лекувана с латанопрост и тази, лекувана с тимолол. Резултатите на подгрупата с не-PCG (напр. ювенилна откритоъгълна глаукома, афакична глаукома) са сходни с тези на подгрупата с първична вродена глаукома.

Ефектът върху ВОН се наблюдава след първата седмица от лечението (вж. таблицата) и се поддържа през 12-седмичния период на проучването, също както при възрастни.

Таблица: понижение на ВОН (mmHg) на 12-та седмица по група, получаваща активно лечение и първоначална диагноза

Латанопрост N=53		Тимолол N=54		
Средна изходна стойност (СГ)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Промяна през седмица 12 от средната изходна стойност [†] (СГ)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
<i>p</i> -стойност спрямо тимолол	0,2056			
	PCG N=28	He-PCG N=25	PCG N=26	He-PCG N=28
Средна изходна стойност (СГ)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Промяна през седмица 12 от средната изходна стойност [†] (СГ)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -стойност спрямо тимолол	0,6957	0,1317		

СГ: стандартна грешка.

[†]Изчисления, коригирани въз основа на ковариационен анализ (ANCOVA)

Две неинтервенционални (НИ) дългосрочни, постмаркетингови проучвания за безопасност (post-authorisation safety studies, PASS) са предназначени да опишат честотата на хиперпигментационни промени в окото в течение на общо 10 години проследяване чрез



комбиниране на данни, събрани през 3-годишния период на проучването и продължението на проучването със 7-годишно проследяване при педиатрични пациенти с глаукома или повишено ВОН. Общо 115 пациенти преминават от основното проучване и са част от пълния набор за анализ (Full Analysis Set, FAS). Подходящите за изпитването пациенти (< 18 години) са категоризирани в 3 групи: 76 пациенти в групата на латанопрост (лекувани непрекъснато с латанопрост за ≥ 1 месец); 1 пациент в групата на различни от латанопрост простагландинови аналози (prostaglandin analogues, PGA) (лекуван непрекъснато с различни от латанопрост PGA за ≥ 1 месец) и 38 в групата без експозиция на PGA (нелекувани непрекъснато с какъвто и да е PGA за ≥ 1 месец). Резултатът от проучването сочи, че хиперпигментационни промени в окото се наблюдават само при малък брой пациенти в двете терапевтични групи, като честотата е по-висока в групата с експозиция на латанопрост, отколкото в групата без експозиция на PGA. Честотите на хиперпигментация на миглите са съответно 4,5% спрямо 0%, а честотите на хиперпигментация на ириса са 6,0% спрямо 3,0% в групата с експозиция на латанопрост и групата без експозиция на PGA. Честотите (на 100 пациентогодини) хиперпигментационни промени в окото са ниски и сравними в двете терапевтични групи: удължаване на миглите 2,53 спрямо 3,35; хиперпигментация на ириса 0,92 спрямо 0,42 и хиперпигментация на миглите: 0,69 спрямо никаква.

Няма сериозни нежелани събития (СНС), които се считат за свързани с лечението по проучването. Повечето от съобщените нежелани събития, появяващи се по време на лечението (treatment emergent adverse events, TEAEs), са в системо-органния клас на нарушения на очите и са предимно леки и се съобщават по-често в групата с експозиция на латанопрост, отколкото в групата без експозиция на PGA. Не са установени клинично значими или нови проблеми, свързани с безопасността/различни честоти на нежелани събития (НС) в сравнение със съществуващия профил на безопасност. Като цяло честотите на наблюдавани крайни точки за безопасност в това проучване са сравними с честотите на НС, съобщени в предходни педиатрични проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

Проучвания при хора сочат, че след локално приложение максимални концентрации във вътреочната течност се достигат след приблизително два часа. След локално приложение при маймуни латанопрост се разпределя главно в предната очна камера, конюнктивата и клепачите. Само минимални количества от лекарството достигат до задния очен сегмент.

Биотрансформация и елиминиране

Киселината на латанопрост на практика не се метаболизира в окото. Основният метаболизъм протича в черния дроб. Плазменото време на полуелиминиране при хора е 17 минути. Основните метаболити, 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор метаболитите, нямат или имат слаба биологична активност при проучвания с животни и се елиминират главно с урината.

Педиатрична популация

Открито фармакокинетично проучване на плазмените концентрации на киселината на латанопрост е проведено при 22 възрастни и 25 педиатрични пациенти (от новородени до <18 години) с очна хипертензия и глаукома. При всички възрастови групи е прилаган латанопрост 50 микрограма/ml, по една капка дневно във всяко око, в продължение на минимум 2 седмици. Системната експозиция на киселината на латанопрост е приблизително 2 пъти по-висока при възрастовата група между 3 и <12 години и 6 пъти по-висока при деца



<3 години в сравнение с възрастни, но се поддържат широки граници на безопасност по отношение на системни нежелани реакции (вж. точка 4.9). Медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация е 5 минути след приложение при всички възрастови групи. Медианата на плазмения елиминационен полуживот е кратка (<20 минути) и е сходна при педиатрични пациенти и възрастни, и не се наблюдава кумулиране на киселината на латанопрост в системното кръвообращение при стационарно състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както очната, така и системната токсичност на латанопрост са проучени при различни животински видове. Като цяло, латанопрост се понася добре и има граница на безопасност с фактор минимум 1 000 между терапевтичната локална доза и системната токсичност. Интравенозното приложение на големи дози латанопрост, около 100 пъти терапевтичната доза/kg телесно тегло, при неанестезирани маймуни е довело до ускоряване на дихателната честота, вероятно дължащо се на краткотрайната бронхоконстрикция. При проучвания с животни латанопрост не е показал наличие на сенсibiliзирани свойства.

Не са били наблюдавани токсични ефекти с дневни дози до 100 микрограма/око при зайци или маймуни (терапевтичната доза е около 1,5 микрограма/око дневно). При маймуни, обаче, латанопрост е предизвикал увеличена пигментация на ириса.

Механизмът на увеличаване на пигментацията изглежда е стимулиране на производството на меланин в меланоцитите на ириса без да са наблюдавани пролиферативни промени. Промяната в цвета на ириса може да бъде трайна.

Проучвания за хронична очна токсичност установяват, че приложението на латанопрост в дневна доза от 6 микрограма/око е предизвикало увеличаване на очния отвор. Този ефект е обратим и настъпва при дози, надвишаващи клиничното ниво на дозиране. Този ефект не е бил наблюдаван при хора.

Латанопрост е показал отрицателни резултати при тестовете за обратна мутация при бактерии, теста за генна мутация при миши лимфом и мишия микронуклеарен тест. *In vitro* са наблюдавани хромозомни аберации при човешки лимфоцити. Подобни ефекти се отбелязват при простагландин F_{2α}, естествено съществуващ простагландин, което сочи, че този ефект е присъщ на класа.

Допълнителните проучвания за мутагенност с непланирана синтеза на ДНК *in vitro/in vivo* при плъхове са били отрицателни и сочат, че латанопрост няма мутагенна токсичност. Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове са били негативни.

В експерименти с животни латанопрост не е показал ефект върху мъжката или женска плодовитост. В ембриотоксични проучвания при плъхове не е била наблюдавана ембриотоксичност при интравенозни дози (от 5, 50 и 250 микрограма/kg дневно) латанопрост. При зайци, обаче, дневни дози от 5 микрограма/kg и повече са довели до ембриолетални ефекти.

Дневната доза от 5 микрограма/kg (около 100 пъти по-голяма от терапевтичната доза) е причинила сигнификантна ембриофетална токсичност, характеризираща се с повишена честота на късната резорбция и аборт, както и по-ниско фетално тегло.

Не е установен тератогенен потенциал.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Бензалкониев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339i)
Динатриев фосфат, безводен (E339ii)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Проучвания *in vitro* са показали, че при смесване на Ксалатан с очни капки, съдържащи тиомерсал, настъпва преципитация. При употреба на такива лекарства очните капки трябва да бъдат прилагани през интервал от минимум пет минути.

6.3 Срок на годност

Преди първо отваряне: 2 години

След първо отваряне на бутилката: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C

След първо отваряне: да се използва в рамките на 4 седмици (вж. точка 6.3).

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиетиленов флакон с капкомер (5 ml) със завинтваща се капачка и защитна външна полиетиленова капачка.

Всеки флакон с капкомер съдържа 2,5 ml разтвор за очни капки, съответстващи на около 80 капки разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900241



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

Дата на първо разрешаване: 06 август 1999 г.

Дата на последно подновяване: 04 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

