

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСАЛОПТИК
(XALOPTIC)

Склад:

діюча речовина: latanoprost;

1 мл розчину містить 50 мкг латанопросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; натрію дигідрофосфат, моногідрат; динатрію фосфат безводний; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина, практично вільна від сторонніх часток.

Фармакотерапевтична група.

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів.

Код АТХ S01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активна речовина латанопрост, аналог простагландину $F_{2\alpha}$, є селективним агоністом рецепторів FP протаноїдів, що знижує внутрішньоочний тиск (ВОТ) шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження ВОТ у людини починається приблизно через 3-4 години після введення і досягає максимуму через 8-12 годин. Зниження тиску зберігається протягом не менше 24 годин.

Дослідження показують, що основним механізмом дії є збільшення увеосклерального відтоку.

Під час короткочасного лікування латанопрост не призводив до витікання флуоресцеїну в задній сегмент ока пацієнтів із псевдофакією.

Було встановлено, що в клінічних дозах латанопрост не виявляє значного фармакологічного впливу на серцево-судинну і дихальну системи.

Діти

Ефективність латанопросту у пацієнтів дитячого віку ≤ 18 років було продемонстровано у 12-тижневому подвійному маскованому клінічному дослідженні латанопросту порівняно з тимололом у 107 пацієнтів, яким було поставлено діагноз внутрішньоочна гіпертензія та дитяча глаукома. У цьому дослідженні гестаційний вік новонароджених повинен був становити щонайменше 36 тижнів. Пацієнти отримували 0,005 % латанопрост 1 раз на добу або 0,5 % тимолол (або на вибір 0,25 % для пацієнтів віком до 3 років) 2 рази на добу. Первинною кінцевою точкою ефективності було середнє зниження ВОТ, щодо початкового значення на 12-му тижні дослідження. Середні показники зниження ВОТ у групах пацієнтів, які отримували латанопрост та тимолол, були подібними. В усіх досліджуваних вікових групах (від народження до 3 років, від 3 до 12 років та від 12 до 18 років) показники середнього зниження ВОТ на 12-му тижні дослідження у пацієнтів, які отримували латанопрост, та пацієнтів, які отримували тимолол, були подібними. Проте дані ефективності латанопросту у віковій групі пацієнтів від народження до 3 років було отримано тільки для 13 пацієнтів та не було показано жодної значущої ефективності у 4 пацієнтів, які представляли у клінічному дослідженні вікову групу від народження до 1 року. Дані щодо застосування препарату недоношеним новонародженим дітям (народжених раніше 36 тижня вагітності) відсутні.

Показники зниження ВОТ у підгрупі пацієнтів із первинною вродженою глаукомою (ПВГ)/глаукомою немовлят були подібними у пацієнтів, які отримували латанопрост, та у пацієнтів, які отримували тимолол. Результати у підгрупі не-ПВГ (тобто пацієнтів, які мали, наприклад, ювенільну відкритокутову глаукому, афакічну глаукому) та хворих на ПВГ були подібними.

Вплив на ВОТ проявлявся після першого тижня лікування (див. таблицю) та зберігався протягом 12 тижнів дослідження, так само як і у дорослих.

Зниження ВОТ (мм рт. ст.) на 12-й тиждень дослідження залежно від групи активного лікування та початкового діагнозу

	Латанопрост N=53	Тимолол N=54		
Середнє початкове значення (СП)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням [†] (СП)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
p-значення порівняно з тимололом	0,2056			
	ПВГ N=28	Не-ПВГ N=25	ПВГ N=26	Не-ПВГ N=28
Середнє початкове значення (СП)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням [†] (СП)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-значення порівняно з тимололом	0,6957	0,1317		

СП - стандартна похибка.

[†]Скоригований розрахунковий показник на основі моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Фармакокінетика.

Латанопрост – це попередник лікарського засобу у вигляді ізопропілового ефіру, який сам по собі неактивний, але стає біологічно активним після гідролізу до кислоти латанопросту.

Попередник лікарського засобу добре всмоктується через рогівку, і весь препарат, який потрапляє у водянисту вологу ока, гідролізується під час проходження через рогівку.

Дослідження показують, що максимальна концентрація препарату у водянистій волозі у людини досягається приблизно через 2 години після місцевого введення. Кислота латанопросту практично не метаболізується в очах. Основний метаболізм відбувається у печінці. Період напіввиведення із плазми крові у людини становить 17 хвилин.

Діти

Проводилося відкрите дослідження фармакокінетики концентрацій кислоти латанопросту у плазмі крові у дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку (від новонароджених до дітей віком до 18 років) з внутрішньоочною гіпертензією та глаукомою. Пацієнти у всіх вікових групах отримували лікування 0,005 % латанопростом по одній краплі в кожне око протягом мінімум 2 тижнів. Системний вплив кислоти латанопросту був приблизно вдвічі вищим у пацієнтів віком від 3 до < 12 років та в 6 разів вищим у дітей віком до 3 років, ніж у дорослих пацієнтів, але при цьому зберігався широкий резерв безпеки препарату щодо виникнення системних небажаних ефектів. Медіана часу, необхідного для досягнення пікової концентрації препарату у плазмі, становила 5 хвилин після застосування дози препарату в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення препарату з плазми була невеликою (менше 20 хвилин), подібною для дітей та дорослих пацієнтів, що обумовлювало відсутність накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умов стійкої рівноваги.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів дитячого віку з підвищеним внутрішньоочним тиском та дитячою глаукомою.

Протипоказання.

Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вичерпні дані про взаємодію з іншими лікарськими засобами відсутні.

Повідомлялося про парадоксальне підвищення ВОТ після одночасного очного застосування двох аналогів простагландинів. Тому не рекомендується одночасно

застосовувати два або більше простагландини, аналоги простагландинів або їх похідні.

Латанопрост може застосовуватися паралельно з іншими класами офтальмологічних лікарських форм для зовнішнього застосування, призначених для зниження ВОТ. У разі застосування місцево більше одного офтальмологічного препарату їх слід вводити принаймні через п'ять хвилин один після другого.

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Латанопрост може спричинити поступову зміну кольору очей за рахунок збільшення кількості коричневого пігменту в райдужній оболонці ока. До початку лікування пацієнтів слід попередити про можливість постійної зміни кольору очей. Лікування лише одного ока може призвести до необоротної гетерохромії.

Така зміна кольору очей спостерігається переважно у хворих зі змішаним кольором райдужної оболонки, тобто синьо-карі, сіро-карі, жовто-карі або зелено-карі очі.

Зміна кольору зазвичай починається протягом перших 8 місяців лікування, але у незначній кількості пацієнтів може спостерігатися пізніше. Прогресування пігментації райдужної оболонки з часом знижується і стабілізується через 5 років. Ефект посилення пігментації після 5 років лікування препаратом не оцінювався. У 5-річному дослідженні безпечності латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстроване посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні і часто непомітні з клінічної точки зору. Частота випадків у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки коливалася від 7 % до 85 %, причому пацієнти із жовто-коричневим кольором райдужки мали найбільшу частоту. Зміни кольору очей не спостерігалось у пацієнтів з однорідним блакитним кольором очей та були рідкісними у пацієнтів з однорідним сірим, зеленим або коричневим кольором очей.

Зміна кольору виникає через підвищення вмісту меланіну в меланоцитах строми райдужної оболонки, а не в результаті збільшення кількості меланоцитів. Зазвичай, коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично до периферії ураженого ока, але вся райдужна оболонка або її частини можуть стати ще більш коричневими. Після припинення лікування подальшого збільшення кількості коричневого пігменту в райдужній оболонці не спостерігалось.

Застосування препарату не вплинуло на невуси і веснянки райдужної оболонки. Накопичення пігменту в трабекулярній сітчастій мережі або в іншому місці передньої камери не спостерігалось. Посилення пігментації райдужної оболонки не має негативних клінічних наслідків, і застосування латанопросту можна продовжувати навіть за появи такої пігментації. Однак за пацієнтами слід постійно спостерігати і, якщо клінічна ситуація того вимагатиме, лікування латанопростом слід припинити.

Досвід застосування латанопросту обмежений при хронічній закритокутовій глаукомі,

відкритокутовій глаукомі у пацієнтів із псевдофакією, а також при пігментній глаукомі. На даний час відсутні дані про застосування латанопросту при запальній та неоваскулярній глаукомі або при запальних захворюваннях очей. Латанопрост не впливає або виявляє незначний вплив на зіницю, проте дані про застосування лікарського засобу при гострих нападах закритокутової глаукоми відсутні. У зв'язку з цим при таких станах рекомендується застосовувати препарат з обережністю, поки не буде отримано більше даних.

Дані досліджень з використання латанопросту у період до і після операції катаракти обмежені. Таким пацієнтам латанопрост слід застосовувати з обережністю.

Латанопрост необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із герпетичним кератитом в анамнезі, але його застосування слід уникати у випадках активного кератиту, спричиненого вірусом простого герпесу, та пацієнтам з рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, особливо пов'язаним з аналогами простагландинів.

Надходили повідомлення про випадки макулярного набряку (див. розділ «Побічні реакції»), головним чином у пацієнтів з афакією, у пацієнтів із псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, а також у пацієнтів з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку (такими як діабетична ретинопатія та оклюзія вен сітківки). Латанопрост слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, пацієнтам із псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, або пацієнтам з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку.

Хворим з відомими факторами ризику, які спричиняють появу іриту/увеїту, латанопрост можна застосовувати з обережністю.

Немає досвіду застосування препарату хворим на тяжку бронхіальну астму, хоча протягом постреєстраційного періоду повідомлялося про деякі випадки загострення бронхіальної астми та/або задишки. Поки не накопичено достатнього клінічного досвіду, призначати препарат пацієнтам із бронхіальною астмою слід з обережністю (див. також розділ «Побічні реакції»).

Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків відзначена у японських пацієнтів. Наявні на даний час дані свідчать про те, що зміна забарвлення шкіри у періорбітальній ділянці не є постійною, і в деяких випадках вона зникала під час продовження лікування препаратом Ксалоптик.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, в яке вводився препарат, а також у прилеглих ділянках; до цих змін належать збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості волосин у віях або пушковому волоссі, а також ріст вій у неправильному напрямку. Зміни у віях є оборотними та зникають після припинення прийому препарату.

Ксалоптик містить бензалконію хлорид, який часто використовується як консервант в офтальмологічних препаратах. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Він також може спричиняти подразнення ока та зміну кольору м'яких контактних лінз. При частому або тривалому застосуванні препарату Ксалоптик пацієнтам із сухістю очей або захворюваннями, при яких ушкоджується рогівка, необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану. Контактні лінзи

можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому їх слід знімати перед застосуванням препарату Ксалоптик, але їх можна одягати через 15 хвилин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

 Безпечність цього лікарського засобу для застосування вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для протікання вагітності, для плода або новонародженого. У зв'язку з цим латанопрост не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у жіноче грудне молоко, тому матерям, які годують груддю, слід припинити лікування препаратом Ксалоптик або призупинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування очних крапель, як і інших очних лікарських засобів, може призвести до тимчасової нечіткості зору. Поки цей ефект не мине, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих (включаючи пацієнтів літнього віку) становить 1 краплю в уражене око 1 раз на добу. Оптимальний ефект спостерігається при введенні латанопросту ввечері.

Доза латанопросту не повинна перевищувати зазначеної для одноразового введення, оскільки було показано, що частіше введення зменшує ефект зниження ВОТ.

Якщо одну дозу пропустили, наступну слід вводити, як належить за графіком.

Для зменшення системного всмоктування при введенні очних крапель рекомендується на одну хвилину притиснути слізний мішок посередині кута очної щілини (оклюзія носослізного каналу). Це слід зробити одразу після закапування крапель.

Перед закапуванням крапель очних слід знімати контактні лінзи, встановлювати їх знову можна через 15 хвилин.

Якщо застосовують кілька місцевих офтальмологічних розчинів, їх слід закапувати з інтервалом щонайменше 5 хвилин.

Діти.

Краплі очні Ксалоптик можна застосовувати пацієнтам дитячого віку з таким самим дозуванням, як і для дорослих. Дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату у віковій групі до 1 року дуже обмежені (4 пацієнти) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Відсутні доступні дані щодо застосування недоношеним немовлятам (народженим раніше 36 тижня вагітності).

У дітей вікової групи від народження до 3 років, які страждають головним чином на первинну вроджену глаукому, хірургічне втручання (наприклад, трабекулотомія/гоніотомія) залишається методом першої лінії.

Довгострокова безпечність застосування препарату дітям не встановлена.

Передозування.

Інші побічні реакції, окрім подразнення ока та гіперемії кон'юнктиви, при передозуванні латанопросту не відомі.

Наступна інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування препарату Ксалоптик. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більш ніж 90 % метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія препарату у дозі 3 мкг/кг здоровим добровольцям не спричиняла появи будь-яких симптомів, однак у дозі 5,5-10 мкг/кг спричиняла нудоту, біль у животі, запаморочення, підвищену втомлюваність, припливи та підвищену пітливість.

Однак при застосуванні місцево в очі доз латанопросту, які в 7 разів перевищують клінічну дозу препарату Ксалоптик, у пацієнтів з помірною бронхіальною астмою не спостерігалось бронхостенозу.

При передозуванні латанопросту лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Більшість небажаних явищ пов'язана з органами зору. У відкритому 5-річному дослідженні латанопросту у 33 % пацієнтів була зареєстрована зміна пігментації райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші офтальмологічні небажані явища зазвичай є тимчасовими і виникають після введення препарату.

Небажані явища розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються, наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекційні та паразитарні захворювання

Рідко: герпетичний кератит.

З боку нервової системи

Нечасто: головний біль, запаморочення

З боку органів зору

Дуже часто: гіперпигментація райдужної оболонки; легка або помірна гіперемія кон'юнктиви, подразнення ока (печіння з відчуттям «піску в очах», свербіж, печіння та відчуття стороннього тіла в оці); зміни у віях та пушковому волоссі повік (збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості вій) (переважна більшість випадків спостерігалась у японських пацієнтів).

Часто: крапчастий кератит, переважно безсимптомний; блефарит; біль в очах; фотофобія; кон'юнктивіт.

Нечасто: набряк повік; сухість очей; кератит; нечіткість зору; макулярний набряк, включаючи кістозний макулярний набряк; увеїт.

Рідко: ірит; набряк рогівки; ерозія рогівки; періорбітальний набряк; трихіаз (ріст вій у неправильному напрямку, що іноді призводить до подразнення ока); дистихіаз (поява додаткового ряду вій біля вивідних проток мейбомієвих залоз); кіста райдужної оболонки; місцева шкірна реакція на повіках; потемніння пальпебральної шкіри повік; псевдопемфігоїд очної кон'юнктиви.

Дуже рідко: періорбітальні зміни та зміни повік, що призводять до поглиблення складки повік.

З боку серця

Нечасто: стенокардія; прискорене серцебиття.

Дуже рідко: нестабільна стенокардія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: бронхіальна астма, задишка.

Рідко: загострення бронхіальної астми.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висипання на шкірі.

Рідко: свербіж.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія, артралгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: біль у грудях.

Про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку з прийомом очних крапель, що містять фосфат, деякими пацієнтами, у яких була значно пошкоджена рогівка, повідомлялося дуже рідко.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Нечасто: нудота, блювання.

Діти

У двох короткотермінових клінічних дослідженнях (≤ 12 тижнів), у яких брали участь 93 (25 та 68) пацієнти дитячого віку, профіль безпеки препарату був подібним до дорослих та не було виявлено нових небажаних явищ. Короткострокові профілі безпеки у різних підгрупах пацієнтів дитячого віку були також подібними (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У пацієнтів дитячого віку частіше, ніж у дорослих спостерігаються такі небажані явища: назофарингіт та підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Після першого розкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °С.

Не заморожувати.

Після розкриття флакона препарат необхідно використати протягом 4 тижнів.

Відкритий флакон зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 2,5 мл у флаконі з крапельницею та кришкою з гарантійним кільцем; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Таежун ФАРМ. Ко. Лтд./Taejoon Pharm. Co., Ltd

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С. А./Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S. A.

-

Відповідальний за випуск серії:

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С. А./Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S. A.

-

Виробництво ГЛЗ, первинне та вторинне пакування, контроль якості та випуск серії:

Фармігеа С.п.А.

Farmigea S.p.A.

-

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

109-30, Gyeonggi-ro, Namsa-myeon, Cheoin-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do, Korea/

109-30, Гайеонгі-ро, Намса-майун, Хеоін-гу, Йонжин-сі, Корея.

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland./

вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща.

Via Giovan Battista Oliva 6-8, Pisa, 56121, Italia

Via Giovan Battista Oliva 6-8, Pisa, 56121, Italy