

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

ΧΑΛΑΠΡΟΣΤ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

ΧΑΛΑΠΡΟΣΤ 0,005% w/v οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 100 ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα περιέχουν 0,005 g latanoprost.

Κάθε σταγόνα περιέχει περίπου 1,5 μικρογραμμάρια latanoprost

Έκδοχο: Χλωριούχο βενζαλκόνιο 0,02% w/v συμπεριλαμβάνεται ως συντηρητικό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Άχρωμο διάλυμα με pH μεταξύ 6.2-7.2.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων ατόμων):

Η συνιστώμενη δόση είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον προσβεβλημένο οφθαλμό ή οφθαλμούς, μία φορά ημερησίως. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται όταν το Xalaprost χορηγείται το βράδυ.

Το Xalaprost δεν πρέπει να χορηγείται περισσότερο από μία φορά ημερησίως δεδομένου ότι η συχνότερη χορήγηση μειώνει το αποτέλεσμα της μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, η θεραπεία συνεχίζεται με την επόμενη δόση ως συνήθως.

Όπως συμβαίνει με όλες τις οφθαλμικές σταγόνες, για τη μείωση της ενδεχόμενης συστηματικής απορρόφησης συνιστάται ο δακρυϊκός ασκός να συμπιέζεται στον έσω κανθό (απόφραξη δακρυϊκού σημείου) για ένα λεπτό. Αυτό θα πρέπει να εκτελείται αμέσως μετά την ενστάλαξη της κάθε σταγόνας.

Οι φακοί επαφής θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χορηγείται περισσότερο από ένα τοπικό οφθαλμικό φάρμακο, τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Παιδιά:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Επομένως η χορήγηση

του Xalaprost δεν συνιστάται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του Xalaprost.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Xalaprost μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο μόνιμης αλλαγής στο χρώμα των ματιών τους. Η ετερόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Η αλλαγή στο χρώμα των ματιών έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. μπλε-καφέ, γκρι-καφέ, κίτρινο-καφέ ή πράσινο-καφέ. Σε μελέτες με latanoprost, η έναρξη της αλλαγής παρατηρείται συνήθως εντός του πρώτου οκταμήνου της θεραπείας, σπάνια κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου έτους και δεν έχει παρατηρηθεί μετά το τέταρτο έτος της θεραπείας. Ο ρυθμός εξέλιξης της χρώσης της ίριδας ελαττώνεται με το πέρασμα του χρόνου και σταθεροποιείται μέχρι τα πέντε χρόνια. Η επίπτωση της αυξημένης χρώσης πέραν των πέντε ετών δεν έχει εκτιμηθεί. Σε μία ανοικτή, πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. 4.8). Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας είναι ελαφράς μορφής στις περισσότερες περιπτώσεις και συχνά δεν παρατηρείται κλινικά. Η συχνότητα σε ασθενείς με ίριδες ανάμικτου χρώματος κυμαίνεται από 7 μέχρι 85%, με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ίριδες χρώματος κίτρινο- καφέ. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε μάτια δεν παρατηρήθηκε αλλαγή και σε ασθενείς με ομοιογενώς γκρι, πράσινα ή καφέ μάτια, η αλλαγή αυτή σπάνια παρατηρήθηκε.

Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας και όχι σε αύξηση στον αριθμό των μελανοκυττάρων. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρώση γύρω από την κόρη εξαπλώνεται ομόκεντρα προς την περιφέρεια στους προσβεβλημένους οφθαλμούς ωστόσο ολόκληρη η ίρις ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Καμιά περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρωστικής της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογική αλλαγή σε κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα.

Ούτε οι σπίλοι ούτε φακίδες της ίριδας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία. Συσσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο του διηθητικού ηθμού (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Με βάση την 5ετή κλινική εμπειρία, δεν έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη χρώση της ίριδας, έχει δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις και το Xalaprost μπορεί να συνεχιστεί σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας. Εν τούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά και ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία με Xalaprost μπορεί να διακοπεί.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Xalaprost σε χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοικτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. Δεν υπάρχει εμπειρία με Xalaprost σε φλεγμονώδες και νεοαγγειακό γλαύκωμα, σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις ή σε συγγενές γλαύκωμα. Το Xalaprost εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση του Xalaprost να εφαρμόζεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από μελέτες στη χρήση του Xalaprost κατά την περιεγχειρητική περίοδο της επέμβασης καταρράκτη. Το Xalaprost πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Αναφορές για οίδημα ωχράς κηλίδας έχουν γίνει (βλέπε 4.8) κυρίως σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή με ενδοφακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, (όπως διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς). Το Xalaprost πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή με ενδοφακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας.

Σε ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, το Xalaprost μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από ασθενείς με άσθμα, ωστόσο κάποιες περιπτώσεις έξαρσης άσθματος και/ή δύσπνοιας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή μέχρις ότου υπάρξει επαρκής εμπειρία, βλ. επίσης 4.8.

Έχει παρατηρηθεί αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος, με τις περισσότερες αναφορές σε Ιάπωνες ασθενείς. Η μέχρι σήμερα εμπειρία δείχνει ότι η αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος δεν είναι μόνιμη και σε μερικές περιπτώσεις έχει υποστρέψει ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με Xalaprost.

Η latanoprost μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες και τις λεπτές τρίχες στον υπό θεραπεία οφθαλμό και τις περιοφθαλμικές δομές. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων ή των τριχών καθώς και την ανάπτυξη βλεφαρίδων με λανθασμένη κατεύθυνση. Οι αλλαγές στις βλεφαρίδες είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Το Xalaprost περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά ως συντηρητικό σε οφθαλμολογικά προϊόντα. Έχει αναφερθεί ότι το χλωριούχο βενζαλκόνιο προκαλεί στικτή κερατοειδοπάθεια και/ή τοξική, ελκωτική κερατοειδοπάθεια, είναι πιθανόν να προκαλέσει ερεθισμό στον οφθαλμό και είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν γίνεται συχνή ή παρατεταμένη χρήση του Xalaprost σε ασθενείς με ξηροφθαλμία, ή σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή και καταστολή της λειτουργίας του κερατοειδούς. Επειδή το χλωριούχο βενζαλκόνιο μπορεί να απορροφηθεί από τους φακούς επαφής, αυτοί πρέπει να αφαιρούνται πριν τη χρήση του Xalaprost μπορούν όμως να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά (βλ.4.2 δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία αλληλεπιδράσεων.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσότερων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης ή παραγώγων προσταγλανδίνης δε συνιστάται.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια του ιδιοσκευάσματος αυτού για χρήση σε έγκυες γυναίκες δεν έχει διαπιστωθεί. Έχει δυνητικά επικίνδυνες φαρμακολογικές επιδράσεις σε σχέση με την πορεία της κύησης, το έμβρυο ή το νεογνό. Επομένως το Xalaprost δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Η latanoprost και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα, επομένως το Xalaprost δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν ή ο θηλασμός πρέπει να

διακόπτεται.

4.7 επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Όμοια με άλλα οφθαλμολογικά σκευάσματα, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικό θάμβος οράσεως.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με το οφθαλμικό σύστημα. Σε μία ανοικτή πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών παρουσίασαν χρώση της ίριδας (βλ.4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και παρατηρούνται κατά τη χορήγηση της δόσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται βάσει της συχνότητας που παρατηρούνται, ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, δεν είναι γνωστές.

Οφθαλμικές Διαταραχές

Πολύ συχνές: Αυξημένη χρώση της ίριδας, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα, οφθαλμικός ερεθισμός (αίσθημα καύσου, αίσθηση ύπαρξης άμμου στον οφθαλμό, κνησμός, αίσθημα νυγμού και ελαφρά αίσθηση ξένου σώματος), αλλαγές στις βλεφαρίδες και στις λεπτές τρίχες (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού) (μεγάλη πλειοψηφία αναφορών σε πληθυσμό Ιαπώνων).

Συχνές: Παροδικές διάστικτες επιθηλιακές διαβρώσεις, τις περισσότερες φορές χωρίς συμπτώματα, βλεφαρίτιδα, οφθαλμικός πόνος.

Μη συχνές: Οίδημα βλεφάρου, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, θάμβος όρασης, επιπεφυκίτιδα.

Σπάνιες: Ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα (η πλειονότητα των αναφορών σε ασθενείς με συνυπάρχοντες προδιαθεσικούς παράγοντες), οίδημα της ωχράς κηλίδας, συμπτωματικό οίδημα του κερατοειδούς και διαβρώσεις, περικογχικό οίδημα, βλεφαρίδες σε λανθασμένη κατεύθυνση, που μερικές φορές προκαλούν οφθαλμικό ερεθισμό, επιπλέον σειρά βλεφαρίδων στο άνοιγμα των μείβομιανών αδένων (διστοιχίσις).

Καρδιακές Διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Επιδείνωση στηθάγχης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο

Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου

Σπάνιες: Άσθμα, έξαρση άσθματος και δύσπνοια.

Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού

Μη συχνές: Δερματικό εξάνθημα.

Σπάνιες: Τοπική δερματική αντίδραση στα βλέφαρα, σκούρα χρώση του δέρματος της περιοχής των βλεφάρων.

Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης

Πολύ σπάνιες: Θωρακικό άλγος

Υπάρχουν επιπροσθέτως αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, για τα παρακάτω:

Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Κεφαλαλγία, Ζάλη.

Καρδιακές Διαταραχές:
Αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού:
Μυαλγία, αρθραλγία

4.9 Υπερδοσολογία

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική παρενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με Xalaprost.

Σε περίπτωση που το Xalaprost ληφθεί τυχαία από το στόμα οι εξής πληροφορίες μπορεί να προβούν χρήσιμες: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 μικρογραμμάρια latanoprost. Πάνω από το 90% μεταβολίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμάρων/κίλο σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο η δόση των 5,5-10 μικρογραμμάρων/κίλο προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Σε πιθήκους η latanoprost έχει εγχυθεί ενδοφλεβίως σε δόσεις, μέχρι 500 μικρογραμμάρια/κίλο χωρίς σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η ενδοφλέβια χορήγηση της latanoprost σε πιθήκους έχει συσχετισθεί με παροδικό βρογχόσπασμο. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας βρογχικό άσθμα, η latanoprost δεν προκάλεσε βρογχόσπασμο όταν εφαρμόστηκε τοπικά στους οφθαλμούς σε δόση επτά φορές την κλινική δόση του Xalaprost.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Xalaprost, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα (Κωδικός ATC): S01EE01

Η δραστική ουσία latanoprost, ανάλογο της προσταγλανδίνης $F_{2\alpha}$, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoïd FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης στον άνθρωπο αρχίζει περίπου τρεις μέχρι τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από 8-12 ώρες. Η μείωση της πίεσης διατηρείται για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι ο κυριότερος μηχανισμός της δράσης του είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή, αν και κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση στην αντίσταση της εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο.

Από κεντρικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι το Xalaprost είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία. Επιπλέον, έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, για τη διερεύνηση της χρήσης σε συνδυασμό. Αυτές περιλαμβάνουν μελέτες από τις οποίες φαίνεται ότι η latanoprost είναι αποτελεσματική σε συνδυασμό με βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές (timolol). Βραχυχρόνιες μελέτες (διάρκειας 1 ή 2 εβδομάδων) υποδηλώνουν ότι η δράση της latanoprost είναι προσθετική σε συνδυασμό με αδρενεργικούς αγωνιστές (dipivalyl epinephrine), αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (acetazolamide) και τουλάχιστον μερικώς προσθετική με χολινεργικούς αγωνιστές (pilocarpine).

Από κλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η latanoprost δεν εμφανίζει σημαντική επίδραση στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση του latanoprost στον

αιματο-υδατοειδικό φραγμό.

Η latanoprost εμφάνισε αμελητέα ή καμία δράση στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιήθηκε στην κλινική του δόση και μελετήθηκε σε πιθήκους. Ωστόσο, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα ή του επισκληρίου μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας.

Η χρόνια θεραπεία με latanoprost σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη.

Η latanoprost δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσεΐνης στο οπίσθιο ημιμόριο σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς στη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Σε κλινικές δόσεις η latanoprost δεν βρέθηκε να έχει κανένα σημαντικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η latanoprost (μοριακό βάρος 432,58) είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση στο οξύ της latanoprost καθίσταται βιολογικά δραστική.

Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα.

Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου δύο ωρών μετά την τοπική χορήγηση. Μετά την τοπική του εφαρμογή σε πιθήκους, η latanoprost κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στους επιπεφυκότες και στα βλέφαρα. Μόνον ελάχιστες ποσότητες του φαρμάκου φθάνουν στο οπίσθιο ημιμόριο.

Δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου μεταβολισμός του οξέος της latanoprost στον οφθαλμό. Ο κυριότερος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 17 λεπτά στον άνθρωπο. Οι κυριότεροι μεταβολίτες, οι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική τοξικότητα της latanoprost έχει διερευνηθεί σε πολλά είδη πειραματόζωων. Σε γενικές γραμμές, η latanoprost εμφανίζει καλή ανοχή με περιθώριο ασφάλειας μεταξύ της κλινικής οφθαλμικής δόσης και συστηματικής τοξικότητας τουλάχιστον 1.000 φορές. Έχει καταδειχθεί ότι υψηλές δόσεις latanoprost, περίπου 100 φορές την κλινική δόση/κιλό βάρους σώματος, που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε μη αναισθητοποιημένους πιθήκους, αυξάνουν την ταχύτητα της αναπνοής, αντανακλώντας πιθανώς σε κάποια μικρής διάρκειας βρογχόσπασμο. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν με latanoprost σε ζώα δεν καταδείχθηκαν ιδιότητες ευαισθητοποίησης.

Κανένα τοξικό αποτέλεσμα στον οφθαλμό δεν διαπιστώθηκε με δόσεις μέχρι και 100 μικρογραμμάρια/οφθαλμό/ημέρα σε κουνέλια ή σε πιθήκους (η κλινική δόση είναι περίπου 1,5 μικρογραμμάρια/οφθαλμό/ημέρα). Ωστόσο, σε πιθήκους, καταδείχθηκε ότι η latanoprost προκαλεί αυξημένη χρώση της ίριδας.

Ο μηχανισμός της αυξημένης χρώσης φαίνεται να είναι η διέγερση της παραγωγής μελανίνης σε μελανοκύτταρα της ίριδας. Δεν έχουν παρατηρηθεί εκφυτικές (παραγωγικές) μεταβολές. Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας μπορεί να είναι μόνιμη.

Σε μελέτες χρόνιας οφθαλμικής τοξικότητας η χορήγηση latanoprost σε δοσολογία 6 μg/οφθαλμό/ημέρα έχει επίσης καταδειχθεί ότι εντείνει την αύξηση της μεσοβλεφάριας σχισμής. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναστρέψιμο και παρατηρείται σε δόσεις υψηλότερες από το επίπεδο της κλινικής δόσης. Το αποτέλεσμα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο.

Η latanoprost βρέθηκε αρνητική σε δοκιμασίες αντίστροφης μετάλλαξης σε βακτηρίδια, σε μετάλλαξη γονιδίων σε λέμφωμα ποντικού και σε δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρατηρήθηκαν in vitro χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με προσταγλανδίνη F_{2α}, προσταγλανδίνη που βρίσκεται στη φύση, και το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η επίδραση αυτή είναι ταξική (CLASS EFFECT).

Επιπρόσθετες μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης σε in vitro/in vivo μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε αρουραίους ήταν αρνητικές και δείχνουν ότι η latanoprost δεν εμφανίζει μεταλλαξιογόνο δυναμικό. Οι μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντίκια και αρουραίους ήταν αρνητικές.

Έχει βρεθεί ότι η latanoprost δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών πειραματόζωων. Στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκε καμία εμβρυοτοξικότητα σε ενδοφλέβιες δόσεις (5,50 και 250 μg/Kg/ημέρα) latanoprost. Ωστόσο, η latanoprost προκάλεσε εμβρυοθανατηφόρα αποτελέσματα σε κουνέλια σε δόσεις 5μg/kg/ημέρα και υψηλότερες.

Η δόση των 5μg/Kg/ημέρα (περίπου 100 φορές την κλινική δόση) προκάλεσε σημαντική εμβρυοτοξικότητα που χαρακτηρίστηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αργοπορημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο βάρος του εμβρύου.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις για δυνατότητα πρόκλησης τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Έκδοχα: Sodium Dihydrogen, Phosphate Dihydrate, Disodium Phosphate Anhydrous, Sodium Chloride, Benzalkonium chloride (ως συντηρητικό), Water for Injections.

6.2 Ασυμβατότητες

Από in vitro μελέτες έχει καταδειχθεί ότι προκαλείται κατακρήμνιση όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμειχθούν με Xalaprost. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται φάρμακα του είδους αυτού, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν το πρώτο άνοιγμα: 36 μήνες σε θερμοκρασία 2°-8°C.

Μετά την αποσφράγιση: 28 ημέρες σε θερμοκρασία 2°-8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από φως.

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστικό σταγονομετρικό φιαλίδιο των 2,5ml σφραγισμένο με πλαστικό πάμα.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 ή 3 ή 6 φιαλίδια συσκευάζονται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύονται από φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το επίπωμα ασφαλείας αφαιρείται πριν από τη χρήση.

Για να προληφθεί η επιμόλυνση του σταγονομετρικού ρύγχους και του διαλύματος, πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μην αγγίζονται τα βλέφαρα, οι γύρω περιοχές, ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης.

7. Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

ΚΟΠΕΡ Α.Ε.

Αριστοβούλου 64 - Κ. Πετράλωνα

118 53 Αθήνα

Τηλ.: 210-3462108

Fax.: 210-3461611

e-mail: info@koper.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

49905/15-07-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23-09-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούνιος 2011.