

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xalvide 50 mikrogrami/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 50 mikrogramus latanoprostu (*latanoprostum*).
Katrs pilienis satur aptuveni 1,5 mikrogramus latanoprostu.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katrs ml acu pilienu šķīduma satur 6,4 mg (0,2 mg katrā pilienā) fosfātu (nātrija hidrogēnfosfāta un nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums (Acu pilieni).

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.
pH ir 5,5- 6,5 diapazonā.
Osmolalitāte ir 250-320 mOsmol/kg diapazonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paaugstināta intraokulārā spiediena pazemināšanai pacientiem ar atvērtā kakta glaukomu un okulāru hipertensiju.

Paaugstināta intraokulārā spiediena mazināšana pediatriem pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu un pediatriku glaukomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva pieaugušiem (arī gados vecākiem pacientiem)

Ieteicamā terapija ir pa vienam pilienam slimajā(s) acī(s) reizi dienā. Optimāla iedarbība iegūstama, ja latanoprostu lieto vakarā.

Latanoprostu nedrīkst lietot biežāk kā reizi dienā, jo pierādīts, ka biežākas lietošanas gadījumā samazinās intraokulāro spiedienu pazeminošā darbība.

Ja aizmirsta viena deva, ārstēšanu jāturpina ar nākamo devu paredzētā laikā.

Kā ar jebkuriem acu pilieniem, lai samazinātu iespējamo sistēmisko absorbciju, ieteicams asaru maisiņu piespiest acs plakstiņu savienojuma vietā (punkta oklūzija) uz vienu minūti. Tas jā dara nekavējoties pēc katra piliena iepilināšanas.

Kontaktlēcas ir jāizņem pirms acu pilienu iepilināšanas un atkal jāieliek pēc 15 minūtēm.

Lietojot vairāk par vienu lokāli lietojamu oftalmoloģisku medikamentu, tie jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku. Acu ziedes ir jālieto pēdējās.

Pediātriskā populācija

Xalvide acu pilienus pediātriskā populācijā var lietot tāpat kā pieaugušajiem. Nav datu par lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (gestācijas vecums mazāks par 36 nedēļām). Dati par lietošanu bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, ir ierobežoti (4 pacienti) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Lietošanai acīs.

Xalvide acu pilieni ir sterils šķīdums, kas nesatur konservantu.

Pēc vāciņa noņemšanas Xalvide acu pilieni ir gatavi lietošanai. Lai nepieļautu pilinātāja uzgaļa un šķīduma piesārņošanu, ar pudelītes pilinātāja uzgali nedrīkst pieskarties plakstiņiem, apkārtējām zonām vai citām virsmām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret latanoprostu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Latanoprosts var pakāpeniski mainīt acu krāsu, palielinot brūnā pigmenta daudzumu varavīksnenē. Pirms terapijas uzsākšanas pacients jāinformē par iespējamo neatgriezenisku acu krāsas maiņu. Vienpusēja lietošana var radīt neatgriezenisku heterohromiju.

Acu krāsas maiņu novēro galvenokārt pacientiem ar jauktu krāsu varavīksneni, t.i., zili brūnu, pelēki brūnu, dzeltenbrūnu un zaļi brūnu.

Pētījumos ar latanoprostu noteikts, ka pārmaiņas parasti rodas terapijas pirmo 8 mēnešu laikā, retāk terapijas otrajā vai trešajā gadā, bet nav novērots pēc ceturta terapijas gada. Varavīksnenes pigmentācijas progresēšanas ātrums laika gaitā samazinās un ir stabils piecus gadus. Ilgāk par pieciem gadiem pastiprināta pigmentācija nav pētīta. Atklātā 5 gadu drošuma pētījumā ar latanoprostu 33% pacientu attīstījās varavīksnenes pigmentācija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Varavīksnenes krāsas maiņa bija niecīga un vairumā gadījumu tika atzīta par klīniski nebūtisku. Pacientiem ar jauktu krāsu varavīksneni sastopamība bija robežās no 7 līdz 85%, dzeltenbrūnas varavīksnenes gadījumā sastopamība bija visaugstākā.

Pacientiem ar homogēni zilām acīm izmaiņas netika novērotas un pacientiem ar homogēni pelēkām, zaļām vai brūnām acīm, izmaiņas tika novērotas reti.

Krāsu maiņu izraisa melanīna daudzuma palielināšanās varavīksnenes stromas melanocītos un nevis melanocītu skaita palielināšanās. Parasti slimajā acī brūnais pigments ap zilīti sadalās apļveidīgi virzienā uz perifēriju, bet brūnāka var kļūt arī visa varavīksnene vai tās daļas. Pēc terapijas pārtraukšanas varavīksnenē netiek novērots brūnā pigmenta pieaugums. Pēc klīnisko pētījumu datiem tas netiek saistīts ar kādu simptomu vai patoloģiskām novirzēm.

Terapija neietekmēja ne varavīksnenes dzimumzīmes, ne vasaras raibumus. Klīniskos pētījumos nav novērota pigmenta uzkrāšanās trabekulārajā tīklā vai citur priekšējā kambarī. Pamatojoties uz 5 gadu klīnisko pieredzi, varavīksnenes pigmentācijas palielināšanās nerada jebkādas negatīvas klīniskas sekas un, ja rodas varavīksnenes pigmentācija, latanoprostu lietošanu var turpināt. Tomēr pacientu vajadzētu regulāri izmeklēt un, ja klīniskais stāvoklis to atļauj, ārstēšanu ar latanoprostu var pārtraukt.

Ir ierobežota pieredze latanoprostu lietošanai hroniskas slēgta kakta glaukomas, atvērta kakta glaukomas ārstēšanā pacientiem ar pseidofakiju un pigmentglaukomu. Nav pieredzes par latanoprostu

lietošanu iekaisuma un neovaskulāras glaukomas vai acu iekaisumu gadījumos. Latanoprosts neietekmē vai maz ietekmē acs zīlīti, taču nav lietošanas pieredzes slēgtā kakta glaukomas akūtas lēkmes gadījumā. Tādēļ šajos gadījumos latanoprostu ieteicams lietot piesardzīgi, līdz tiks iegūta lielāka pieredze.

Ir ierobežoti pētījumu dati par latanoprostu lietošanu kataraktas perioperatīvajā periodā. Latanoprosts šiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Latanoprosts piesardzīgi jālieto pacientiem ar herpētisko keratītu anamnēzē, un to nevajadzētu lietot *herpes simplex* izraisīta keratīta akūtā fāzē, kā arī pacientiem ar recidivējošu herpētisko keratītu anamnēzē, īpaši saistītu ar prostaglandīnu analogiem.

Ir saņemti ziņojumi par makulas tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu) galvenokārt pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidofakiju ar lēcas mugurējās kapsulas plīsumu vai priekšējās kameras lēcām vai pacientiem ar zināmiem makulas cistveida tūskas riska faktoriem (piemēram, diabētiskā retinopātija un tīklenes vēnas oklūzija). Latanoprosts jālieto piesardzīgi pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidofakiju ar lēcas mugurējās kapsulas plīsumu vai priekšējās kameras lēcām vai pacientiem ar zināmiem makulas cistveida tūskas riska faktoriem.

Pacientiem ar zināmiem predisponējošiem riska faktoriem pret irītu/uveītu latanoprostu var lietot, ievērojot piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze attiecībā uz astmas pacientiem, tomēr pēcreģistrācijas pieredzes laikā saņemti daži ziņojumi par astmas paasinājumu un/vai aizdusu. Tādēļ astmas pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, līdz tiks iegūta lielāka pieredze, skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

Novērota periorbitālās ādas krāsas maiņa, galvenokārt šie ziņojumi saņemti no pacientiem Japānā. Šodienas pieredze rāda, ka periorbitālās ādas krāsas maiņa nav ilglaicīga un dažos gadījumos, turpinot terapiju ar latanoprostu, atgriežas iepriekšējā stāvoklī.

Latanoprosts var pakāpeniski mainīt ārstētās acs skropstu un apkārtējo zonu apmatojuma izskatu – matiņi kļūst garāki, biezāki, tumšāki, pieaug to skaits un skropstas var sākt augt nepareizā virzienā. Pēc terapijas pārtraukšanas skropstu izmaiņas ir atgriezeniskas.

Pediatriskā populācija

Dati par efektivitāti un drošumu vecuma grupā līdz 1 gadam (4 pacienti) ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav datu par lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (gestācijas vecums mazāks par 36 nedēļām).

Bērniem no 0 līdz <3 gadiem, kas slimo ar PIG (primāra iedzimta glaukoma) pirmās izvēles ārstēšana ir ķirurģiska iejaukšanās (piemēram, trabekulotomija/goniotomija). Ilgtermiņa drošums bērniem vēl nav noteikts.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav pieejami pārliecinoši zāļu mijiedarbības dati.

Vienlaicīgi lietojot divus prostaglandīnu analogus, ir novērota paradoksāla intraokulārā spiediena palielināšanās. Tādēļ nav ieteicama vienlaicīga divu vai vairāk prostaglandīnu, prostaglandīnu analogu vai prostaglandīnu atvasinājumu lietošana.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav noteikts šo zāļu drošums, tās lietojot grūtniecības laikā cilvēkiem. Tām ir potenciāli kaitīga farmakoloģiska ietekme uz grūtniecības gaitu, nedzimušo bērnu un jaundzimušo. Tādēļ latanoprostu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Latanoprosts un tā metabolīti var izdalīties mātes pienā, tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot sievietēm barošanas ar krūti periodā vai bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem latanoprostam nav novērota ietekme uz tēviņu un mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tāpat kā citas acu zāles, acu pilienu iepilināšana var radīt pārejošu redzes miglošanos. Pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, līdz šī ietekme ir izzudusi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Vairums nevēlamo blakusparādību novērotas saistībā ar okulāro sistēmu. Atklātā 5 gadu drošuma pētījumā ar latanoprostu 33% pacientu attīstījās varavīksnenes pigmentācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas ar okulāro sistēmu saistītas blakusparādības pārsvarā bija pārejošas un radās zāļu lietošanas laikā.

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$
Infekcijas un infestācijas				Herpētiskais keratīts*§	
Nervu sistēmas traucējumi			Galvassāpes*, reibonis*		
Acu bojājumi	Varavīksnenes pastiprināta pigmentācija; viegla līdz mērena konjunktīvas hiperēmija; acs kairinājums (dedzinošas, berzošas, niezes un svešķermeņa sajūtas);	Punktveida keratīts, galvenokārt bez simptomiem; blefarīts; sāpes acī; fotofobija; konjunktivīts*	Plakstiņu tūska; sausās acs sindroms; keratīts*; neskaidra redze; makulas tūska, ieskaitot cistisku makulas tūsku*; uveīts*	Irīts*; radzenes tūska*, radzenes erozija; periorbitāla tūska; trihiāze*; palielināts skropstu rindu skaits pie Meiboma dziedzeru (<i>glandulae</i>)	Periorbitālas un plakstiņu pārmaiņas, kas rada acs rievās padziļināšanos

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$
	skropstu un apmatojuma izmaiņas uz plakstiņa (tumšāka krāsa, skropstas garākas, biezākas, skropstu skaita palielināšanās)			tarsales) atveres (distichiasis); varavīksnenes cista*§; lokalizētas ādas reakcijas uz plakstiņiem; tumšāka plakstiņu ādas krāsa; acu konjunktīvas pseidopemfigoīds*§	
Sirds funkcijas traucējumi			Stenokardija; sirdsklauves*		Nestabila stenokardija
Elpošanas sistēmas traucējumi krūšu kurvja un videnes slimības			Astma*; aizdusa*	Astmas paasinājums	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Slikta dūša; vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi	Nieze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu sāpes*; locītavu sāpes*		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Sāpes krūšu kurvī*		

* Pēcreģistrācijas periodā reģistrētās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības

§Blakusparādību biežums noteikts, izmantojot statistikas metodi "The Rule of 3"

Ļoti retos gadījumos saistībā ar fosfātus saturošu acu pilienu lietošanu dažiem pacientiem ar būtiskiem radzenes bojājumiem ziņots par radzenes kalcifikāciju .

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Informācija nav sniegta.

d. Pediatriiskā populācija

Divos īsos klīniskos pētījumos (≤ 12 nedēļas) tika iesaistīti 93 (25 un 68) bērni, kuriem novērotais drošuma profils bija līdzīgs kā pieaugušajiem, un netika atklāta neviena jauna nevēlamā blakusparādība. Īstermiņa drošuma profils dažādās pediatriiskās populācijas apakšgrupās arī bija

līdzīgs (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: nazofaringītu un temperatūras paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15 Rīgā, LV1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Neskaitot acu kairinājumu un konjunktīvas hiperēmiju, citas blakusparādības latanoprostā pārdozēšanas gadījumā nav novērotas.

Ja latanoprosts nejausi lietots iekšķīgi, var būt noderīga šāda informācija:

viens flakons satur 125 mikrogramus latanoprostā. Vairāk nekā 90% tiek pārveidoti pirmā loka metabolismā aknās. 3 mikrogrami/kg intravenoza infūzija veseliem brīvprātīgiem, kuras rezultātā tika sasniegta 200 reizes augstāka vidējā koncentrācija plazmā kā klīniskās ārstēšanas laikā, neradīja nekādus simptomus, bet 5,5 -10 mikrogrami/kg deva radīja sliktu dūšu, sāpes vēderā, reiboni, nogurumu, karstuma viļņus un pastiprinātu svīšanu. Pērtiķiem latanoprostu intravenozi ievadīja devā virs 500 mikrogrami/kg, kas neradīja būtisku ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu.

Latanoprostā intravenoza lietošana pērtiķiem bija saistīta ar pārejošu bronhu konstrikciju. Taču pacientiem ar mēreni smagu bronhiālo astmu, lietojot latanoprostu lokāli acīs septiņas reizes lielākā devā nekā klīniskā latanoprostā deva, bronhu konstrikcija netika novērota.

Ārstēšana

Latanoprostā pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretglaukomas un miotiskie līdzekļi, ATĶ kods: S01EE01

Darbības mehānisms

Aktīvā viela latanoprosts – prostaglandīna F_{2α} analogs – ir selektīvs prostanoīdu FP receptoru agonists, kas pazemina intraokulāro spiedienu, palielinot intraokulārā šķidruma attecī. Intraokulārais spiediens cilvēkam sāk pazemināties apmēram 3–4 stundas pēc lietošanas un maksimālo iedarbību sasniedz pēc 8–12 stundām. Spiediena pazeminājums saglabājas vismaz 24 stundas.

Pētījumi ar dzīvniekiem un cilvēkam rāda, ka galvenais darbības mehānisms ir uveosklerālās atceses palielināšanās, lai gan cilvēkam novērota arī neliela atceses spējas palielināšanās (atceses pretestības pazemināšanās).

Farmakodinamiskās īpašības

Pivotālos pētījumos pierādīts, ka latanoprosts ir efektīvs monoterapijā. Veikti arī klīniski pētījumi par lietošanu kombinācijās. Šie pētījumi rāda, ka latanoprosts ir efektīvs kombinācijā ar bēta adrenerģiskiem antagonistiem (timololu). Īslaicīgos pētījumos (1 vai 2 nedēļas) novērots, ka latanoprostā iedarbība pastiprinās kombinācijā ar adrenerģiskiem agonistiem (dipivalilepinefrīnu), perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem (acetazolamīdu) un daļēji ar holīnerģiskiem agonistiem (pilokarpīnu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskos pētījumos novērots, ka latanoprosts būtiski neietekmē intraokulārā šķidruma veidošanos. Nav konstatēta latanoprostā ietekme uz asins un intraokulārā šķidruma barjeru.

Pētījumos ar pērtiķiem, lietojot klīnisku devu, latanoprosts neietekmēja vai tikai nedaudz ietekmēja intraokulāro asinsriti. Tomēr vietējas lietošanas gadījumā iespējama viegli vai mēreni izteikta konjunktīvas vai episklerāla hiperēmija.

Latanoprostā ilgstoša lietošana pērtiķiem, kam bija veikta ekstrakapsulāra lēcas ekstrakcija, neietekmēja tiklenes asinsvadus, kas tika noteikti ar fluorescēto angiogrāfiju.

Īslaicīgas terapijas laikā latanoprosts neizraisīja fluoresceīna noplūdi cilvēka acs mugurējā daļā pseidofakijas gadījumā.

Latanoprostam klīniskās devās nav konstatēta nozīmīga farmakoloģiska ietekme uz kardiovaskulāro un elpošanas sistēmu.

Pediātriskā populācija

Latanoprostā efektivitāte pediātriskajā populācijā 18 gadus un jaunākiem pacientiem pierādīta 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā klīniskā pētījumā, kurā 107 pacientiem ar diagnosticētu okulāru hipertensiju un bērnu glaukomu, latanoprosts tika salīdzināts ar timololu. Jaundzimušo gestācijas vecumam bija jābūt vismaz 36 nedēļām. Pacienti saņēma 0,005% latanoprostu vienreiz dienā vai 0,5% timololu (vai pēc izvēles 0,25% pētāmām personām, kas jaunākas par 3 gadiem) divreiz dienā. Efektivitātes primārais mērķa kritērijs bija vidējā intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšanās pētījuma 12. nedēļā, salīdzinot ar sākuma rādītājiem. Vidējā IOS pazemināšanās latanoprostā un timolola grupās bija līdzīga. Visās pētītajās vecuma grupās (0 līdz <3 gadi, 3 līdz <12 gadi un 12 līdz 18 gadi) vidējā IOS pazemināšanās pētījuma 12. nedēļā latanoprostā bija līdzīga kā timolola grupā. Tomēr klīniskā pētījumā bērniem efektivitātes dati vecuma grupā no 0 līdz <3 gadiem tika pamatoti tikai ar 13 latanoprostā pacientiem un netika uzrādīta attiecīgā efektivitāte 4 pacientiem, kuri pārstāvēja vecumu grupu no 0 līdz <1 gadam. Nav datu par lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (gestācijas vecums mazāks par 36 nedēļām).

Pētāmo personu apakšgrupā ar primāru iedzimtu/bērnu glaukomu (PIG) IOS pazemināšanās latanoprostā un timolola grupās bija līdzīga. Apakšgrupā bez PIG (piemēram, juvenila atvērta kakta glaukoma, afakiska glaukoma) novēroja līdzīgus rezultātus kā PIG apakšgrupā.

Ietekmi uz IOS varēja vērot jau pēc pirmās terapijas nedēļas (skatīt tabulu); tāpat kā pieaugušajiem tā saglabājās visu pētījuma laiku – 12 nedēļas.

Tabula: IOS pazemināšanās (mmHg) 12. nedēļā aktīvās terapijas grupā ar pamatdiagnozi				
	Latanoprosts N=53		Timolols N=54	
Sākuma rādītāji (SK)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
12. nedēļa: izmaiņu vidējais, salīdzinot ar sākuma rādītājiem [†] (SK)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -rādītājs pret timololu	0,2056			
	PCG N=28	Ne-PCG N=25	PCG N=26	Ne-PCG N=28
Sākuma vidējais (SK)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
12. nedēļa: izmaiņu vidējais, salīdzinot ar sākuma rādītājiem [†] (SK)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -rādītājs pret timololu	0,6957	0,1317		

SK: standarta kļūda.

[†]Pielāgotie rādītāji, pamatojoties uz kovariācijas analīzes (ANCOVA) modeli.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Latanoprosts (molekulmasa 432,58) ir izopropilestera pirmszāles, kas pašas ir neaktīvas, bet hidrolizējoties par skābi, latanoprosts kļūst bioloģiski aktīvs.

Uzsūkšanās

Pirmszāles labi uzsūcas radzenē un viss medikaments, kas nokļūst intraokulārajā šķidrumā, ejot cauri radzenei hidrolizējas.

Izkliede

Pētījumi ar cilvēkiem norāda, ka maksimālā koncentrācija intraokulārā šķidrumā tiek sasniegta aptuveni divas stundas pēc lokālas lietošanas. Pēc lokālas lietošanas pērtiķiem latanoprosts izplatās galvenokārt acs priekšējā daļā, konjunktīvā un acu plakstiņos. Tikai neliela zāļu daļa sasniedz acs mugurējo daļu.

Biotransformācija

Latanoprosts skābe acī praktiski nemetabolizējas. Galvenais metabolisms notiek aknās. Cilvēkam pusperiods plazmā ir 17 minūtes.

Eliminācija

Galvenajiem metabolītiem – 1,2-dinor- un 1,2,3,4-tetranormetabolītiem – pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota bioloģiska aktivitāte, vai tā ir vāja. Šie metabolīti tiek izvadīti pārsvarā ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Atklāts farmakokinētikas pētījums par latanoprosts skābes plazmas koncentrāciju tika veikts 22 pieaugušiem pacientiem un 25 pediatriskiem pacientiem (no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam) ar okulāru hipertensiju vai glaukomu. Visas vecuma grupas saņēma terapiju ar 0,005% latanoprostu, pa vienam pilienam katrā acī vienreiz dienā, vismaz 2 nedēļas. Salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem, latanoprostskābes sistēmiskā iedarbība 3 līdz <12 gadus veciem bērniem bija apmēram divreiz lielāka, bet bērniem līdz 3 gadu vecumam - sešreiz lielāka, tomēr sistēmiskajām blakusparādībām saglabājās plaša drošuma robeža (skatīt 4.9. apakšpunktu). Laika līdz maksimālās plazmas koncentrācijas sasniegšanai mediāna visās vecuma grupās bija 5 minūtes pēc devas saņemšanas. Plazmas eliminācijas pusperioda mediāna bija īsa (<20 minūtes) un līdzīga bērniem un pieaugušajiem, tāpēc latanoprosts skābes uzkrāšanos sistēmiskajā asinsritē stabila līdzsvara stāvoklī nekonstatēja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Latanoprosts okulārā, kā arī sistēmiskā toksicitāte pētīta vairākām dzīvnieku sugām. Kopumā latanoprostam ir laba panesamība, drošuma robeža starp klīnisko okulāro devu un sistēmisko toksicitāti ir vismaz 1000 reizes.

Novērots, ka lielas latanoprosts devas – apmēram 100 reizes lielākas nekā klīniskā deva uz kg ķermeņa masas, kas intravenozi ievadītas neanestezētiem pērtiķiem, palielina elpošanas frekvenci, kas varētu liecināt par īslaicīgu bronhu konstrikciju. Pētījumos ar dzīvniekiem latanoprostam nav novērotas sensitivizējošas īpašības.

Truši un pērtiķiem lietojot līdz 100 mikrogrami/acī dienas devu (klīniskā dienas deva ir aptuveni 1,5 mikrogrami/acī), nav novērota toksiska ietekme acī. Taču pērtiķiem novērots, ka latanoprosts rada pastiprinātu varavīksnenes pigmentāciju. Pastiprinātās pigmentācijas mehānisms, varētu būt melanīna veidošanās stimulācija varavīksnenes melanocītos. Proliferatīvas pārmaiņas nav novērotas. Varavīksnenes krāsas pārmaiņa var būt neatgriezeniska.

Hroniskas okulāras toksicitātes pētījumos 6 mikrogrami/acī latanoprosts dienas devas lietošana radīja arī acs spraugas palielināšanos. Šī ietekme ir pārejoša un rodas, lietojot par klīniskām devām lielākas devas. Cilvēkam šāda ietekme nav novērota.

Latanoprosts uzrādīja negatīvus rezultātus atgriezeniskajā mutāciju testā baktērijās, gēnu mutāciju testā peļu limfomas šūnās un peļu mikrokodolu testā. Cilvēka limfocītos *in vitro* tika novērotas hromosomu aberācijas. Līdzīga iedarbība novērota arī prostaglandīnam F_{2α} – dabiskam prostaglandīnam, kas norāda, ka iedarbība raksturīga grupai.

Papildus mutagenitātes pētījumu par *in vitro/in vivo* neplānotu DNS sintēzi žurkām rezultāti bija negatīvi, kas liecina, ka latanoprosts nav mutagēnisks. Kancerogenitātes pētījumu rezultāti pelēm un žurkām bija negatīvi.

Pētījumos ar dzīvniekiem latanoprostam nav novērota ietekme uz tēviņu un mātiņu auglību. Embriotoksicitātes pētījumā, latanoprostu intravenozi ievadot žurkām (5, 50 un 250 mikrogrami/kg/dienā), nenovēroja embriotoksicitāti. Tomēr trušiem latanoprosts 5 mikrogrami/kg/dienā un lielākā devā radīja embriofetālu efektu. Deva 5 mikrogrami/kg/dienā (aptuveni 100 reizes pārsniedz klīnisko devu) radīja nozīmīgu embriofetālu toksicitāti, kas izpaudās ar palielinātu vēlīnas rezorbcijas un abortu biežumu un samazinātu augļa masu. Teratogēnas īpašības nav novērotas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Polisorbāts 80
Dinātrija edetāts
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Atšķaidīta sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

In vitro pētījumos novērots, ka, latanoprostu sajaucot ar acu pilieniem, kuri satur tiomersālu, rodas nogulsnes. Lietojot šādas zāles, acu pilieni jāpilina ar vismaz piecu minūšu starplaiku.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas:

2,5 ml: 30 dienas,

7,5 ml: 90 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir ABPE pudelīte ar vairāku devu pumpja aplikatoru (PP, ABPE, ZBPE), ABPE vāciņu un PP pirkstu uzmavu.

Xalvide 50 mikrogrami/ml acu pilieni, šķīdums pieejami šādos iepakojumos:

1 pudelīte x 2,5 ml

1 pudelīte x 7,5 ml

2 pudelītes x 7,5 ml

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0193

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 30.11.2021

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024