

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛАТАСОПТ
(LATASOPT)

Склад:

діюча речовина: латанопрост;

1 мл розчину містить латанопросту 0,05 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію хлорид; бензалконію хлорид; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТХ S01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина лікарського засобу латанопрост, аналог простагландину F_{2a} , є селективним агоністом протанойдного рецептора FP, який зменшує внутрішньоочний тиск (ВОТ) шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження ВОТ у людини починається приблизно через 3–4 години після застосування латанопросту, а максимальний ефект відзначається через 8–12 годин. Гіпотензивна дія триває протягом щонайменше 24 годин.

Базові дослідження показали, що латанопрост є ефективним як монотерапія. Крім того, було проведено клінічні дослідження комбінованого застосування латанопросту, які показали, що він також ефективний у комбінації з бета-адреноблокаторами (тимолол). Короткострокові (1 або 2 тижні) дослідження демонструють, що дія латанопросту є адитивною при застосуванні у комбінації з адренергічними агоністами (дипіваліл епінефрину), пероральними інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламід) та щонайменше частково адитивною при застосуванні з холінергічними агоністами (пілокарпін).

Клінічні дослідження показали, що латанопрост не впливає значним чином на продукування внутрішньоочної рідини. Не було виявлено жодного впливу латанопросту на гематоофтальмологічний бар'єр.

В експериментальних дослідженнях, проведених на мавпах, виявлено, що латанопрост у рекомендованих для клінічного застосування дозах суттєво не впливав або мав лише незначний вплив на внутрішньоочний кровообіг, проте при його місцевому застосуванні можливий розвиток слабко або помірно вираженої гіперемії кон'юнктиви і зовнішнього шару склери.

Тривале застосування латанопросту у мавп, яким було проведено екстракапсулярну екстракцію кришталика, не чинило впливу на судини сітківки ока згідно з даними флуоресцентної ангіографії.

Латанопрост не спричиняв витікання флуоресцеїну в задньому сегменті псевдофакічних очей людини протягом короткострокового лікування.

Не було виявлено будь-якого значущого фармакологічного впливу латанопросту у клінічних дозах на серцево-судинну та дихальну системи.

Діти.

Ефективність застосування латанопросту пацієнтам дитячого віку (≤ 18 років) було продемонстровано у 12-тижневому подвійному маскованому клінічному дослідженні латанопросту порівняно з тимололом за участю 107 пацієнтів, яким було поставлено діагноз внутрішньоочна гіпертензія та дитяча глаукома. У цьому дослідженні гестаційний вік новонароджених становив 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 недоношеним новонародженим дітям (народженим раніше 36-го тижня вагітності) відсутні.

Показники зниження ВОТ у підгрупі пацієнтів із первинною вродженою глаукомою/глаукомою немовлят (ПВГ) були подібними у пацієнтів, які отримували латанопрост, та 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

Показник	Латанопрост N=53		Тимолол N=54	
Середнє початкове значення (СП)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Зміна на 12-й тиждень порівняно зі середнім початковим значенням†(СП)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-значення порівняно з тимололом	0,2056			
Показник	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 зі 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.

Абсорбція.

Латанопрост (молекулярна маса 432,58) – це ізопропіловий ефір активної речовини, тобто проліки, які самі по собі є неактивними, але після гідролізу з утворенням кислоти латанопросту він стає біологічно активним.

Проліки добре проникають через рогівку, і як всі ліки, які потрапляють у внутрішньоочну рідину, гідролізуються при проходженні через рогівку.

Розподіл.

Дослідження у людини показали, що максимальна концентрація у внутрішньоочній рідині досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування. Після місцевого застосування у мавп латанопрост розподіляється головним чином у передньому сегменті, у кон'юнктиві та в повіках. Тільки незначна кількість досягає заднього сегмента.

Виведення.

Метаболізм кислоти латанопросту в оці практично відсутній. Основний метаболізм відбувається у печінці. У людини період напіввиведення із плазми крові становить 17 хвилин. Головні метаболіти (1,2-динор та 1,2,3,4-тетранор) не мають або мають лише слабку біологічну активність та екскретуються переважно із сечею.

Діти.

Проводили відкрите дослідження фармакокінетики концентрації 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 усіх вікових груп отримували лікування 0,005 % латанопростом по 1 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 латанопросту щодо виникнення системних небажаних ефектів. Медіана часу, необхідного для досягнення його максимальної концентрації у плазмі крові, становила 5 хвилин після застосування дози латанопросту в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення з плазми крові була невеликою (менше 20 хвилин), подібною для дітей та дорослих пацієнтів, що зумовлювало відсутність накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умов стійкої рівноваги.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів літнього віку) з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском.
- Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів дитячого віку з підвищеним внутрішньоочним тиском та дитячою глаукомою.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини та/або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вичерпні дані про взаємодію латанопросту з іншими лікарськими засобами відсутні.

Повідомляли про парадоксальне підвищення ВОТ після одночасного застосування в очі двох аналогів простагландинів. Тому не рекомендується одночасно застосовувати два або більше простагландини, аналоги простагландинів або їх похідні.

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Латанопрост може спричинити поступову зміну кольору очей за рахунок збільшення кількості коричневого пігменту у райдужній оболонці ока. Ще до початку лікування слід проінформувати пацієнтів про можливість перманентної зміни кольору очей. Лікування лише одного ока може призвести до перманентної гетерохромії.

Зміна кольору очей спостерігається переважно у пацієнтів зі змішаним забарвленням райдужної оболонки, наприклад синьо-коричневим, сіро-коричневим, жовто-коричневим або зелено-коричневим. У дослідженнях латанопросту поява зміни кольору зазвичай відбувалася

протягом перших 8 місяців лікування, рідко – протягом другого або третього року та не спостерігалася після четвертого року лікування. Прогресування пігментації райдужної оболонки з часом знижується і стабілізується через 5 років. Ефекту посилення пігментації після 5 років лікування латанопростом не оцінювали. У відкритому 5-річному дослідженні безпеки латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстровано посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні і часто є непомітними 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 спостерігалася у пацієнтів з однорідним блакитним кольором очей та були рідкісними у пацієнтів з однорідним сірим, зеленим або коричневим кольором очей.

Зміна кольору відбувається через підвищення вмісту меланіну у стромальних меланоцитах райдужки, а не через збільшення кількості меланоцитів. Зазвичай коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично у напрямку периферії ураженого ока, проте уся райдужна оболонка або її частини можуть набувати більш коричневого кольору. Після припинення лікування подальше посилення коричневої пігментації райдужки не спостерігалася. Дотепер у клінічних дослідженнях не було отримано даних, що це явище пов'язано з будь-якими симптомами або патологічними змінами.

При наявності невусів або веснянок на райдужній оболонці не відзначалося їх зміни під впливом лікування. У клінічних дослідженнях не спостерігалася накопичення пігменту у трабекулярній сітці або у будь-якому іншому відділі передньої камери ока. Результати 5 років клінічного застосування латанопросту вказують на те, що збільшення пігментації райдужної оболонки не зумовлює клінічних ускладнень і його застосування можна продовжувати у разі зміни пігментації райдужки. Однак пацієнтам слід проходити регулярні обстеження та, якщо клінічна ситуація того вимагатиме, застосування лікарського засобу 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 має незначний вплив на зіницю, проте дані про його застосування при гострих нападах закритокутової глаукоми відсутні. У зв'язку з цим при таких станах рекомендується застосовувати лікарський засіб з обережністю, поки не буде отримано більше даних.

Дані дослідження щодо застосування латанопросту під час періопераційного періоду при хірургічному лікуванні катаракти обмежені. Таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із герпетичним кератитом в анамнезі, а також уникати його застосування пацієнтам з активним кератитом, спричиненим вірусом простого герпесу, та пацієнтам із рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, особливо пов'язаним з аналогами простагландинів.

Находили повідомлення про випадки макулярного набряку (див. розділ «Побічні реакції»), головним чином у пацієнтів з афакією, 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). Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, з псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, або пацієнтам із відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку.

Лікарський засіб можна застосовувати з обережністю пацієнтам із відомими факторами ризику розвитку ірититу/увеїту.

Досвід застосування латанопросту пацієнтам із бронхіальною астмою обмежений, хоча протягом постреєстраційного періоду повідомляли про деякі випадки загострення бронхіальної астми та/або задишки. Поки не накопичено достатнього клінічного досвіду, застосовувати лікарський засіб пацієнтам із бронхіальною астмою слід з обережністю (див. також розділ «Побічні реакції»).

Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків відзначена у пацієнтів з Японії. 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 латанопростом.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, в яке його вводили, а також у прилеглих ділянках; до цих змін відносяться 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 застосування лікарського засобу.

Лікарський засіб містить бензалконію хлорид, що може спричиняти подразнення очей, симптоми сухого кератокон'юнктивіту, порушення цілісності слізної плівки та пошкодження рогівки. У разі частого або тривалого застосування лікарського засобу рекомендується здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів із синдромом сухого ока та пошкодженням рогівки.

Бензалконію хлорид також може спричиняти зміну кольору м'яких контактних лінз. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Пацієнта слід попередити про те, що необхідно знімати м'які контактні лінзи перед застосуванням очних крапель і зачекати щонайменше 15 хвилин, перш ніж знову одягнути контактні лінзи (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Безпека застосування латанопросту вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для перебігу вагітності, для плода або новонародженого. У зв'язку з цим лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю.

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко, тому жінкам, які годують груддю, слід припинити застосування лікарського засобу або призупинити годування груддю.

Фертильність.

У дослідженнях на тваринах було встановлено, що латанопрост не має значного впливу на фертильність як самців, так і самок.

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

Латанопрост має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Як і у разі інших препаратів у вигляді очних крапель, застосування лікарського засобу може спричинити тимчасову нечіткість зору. Поки цей ефект не мине, пацієнтам не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для місцевого застосування.

Дорослі (у тому числі особи літнього віку)

Рекомендована доза становить по 1 краплі в уражене око 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при застосуванні лікарського засобу ввечері.

Лікарський засіб не слід застосовувати частіше, ніж 1 раз на добу, оскільки показано, що при частішому застосуванні зменшується ефективність зниження внутрішньоочного тиску.

У разі пропуску дози слід продовжити лікування, прийнявши наступну дозу у звичайний час.

Як і для будь-яких крапель очних, для зменшення можливої системної абсорбції при закапуванні рекомендується впродовж 1 хвилини стискати слізний мішок у ділянці медіального кута ока (оклюзія слізних точок). Це необхідно робити одразу ж після закапування кожної краплі.

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

При застосуванні кількох офтальмологічних засобів місцевої дії препарати слід застосовувати з інтервалом щонайменше 5 хвилин.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати пацієнтам дитячого віку у такому ж дозуванні, як і дорослим.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу у віковій групі до 1 року дуже обмежені (4 пацієнти) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Відсутні доступні дані щодо застосування недоношеним немовлятам (народженим раніше 36-го 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 першочерговим методом.

Довгострокова безпека застосування латанопросту дітям не встановлена.

Передозування.

Окрім подразнення ока та кон'юнктивальної гіперемії, інших побічних реакцій з боку очей при передозуванні латанопросту не зафіксовано.

Нижчезазначена інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування лікарського засобу. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більше 90 % латанопросту метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія латанопросту в 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.

У мавп внутрішньовенна інфузія латанопросту у дозах до 500 мкг/кг не виявляла жодних істотних ефектів на серцево-судинну систему.

Внутрішньовенне введення латанопросту у мавп було пов'язане з транзиторним бронхоспазмом. Проте при застосуванні місцево в очі доз латанопросту, які в 7 разів перевищують клінічну дозу, у пацієнтів з помірною бронхіальною астмою не спостерігалось бронхостенозу.

У разі передозування лікарського засобу слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

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

Побічні реакції розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються, таким 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); 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^{*}, дистихіаз, 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 травного тракту:

нечасто – нудота, блювання.

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^{*}.

^{*} Побічна реакція на латанопрост, виявлена в післяреєстраційному періоді.

[§] Частота побічної реакції на латанопрост оцінювалася за «Правилом трьох».

Про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку із застосуванням очних крапель, що містять фосфат, деяким пацієнтам, у яких була значно пошкоджена рогівка, повідомляли дуже рідко.

Діти

У двох короткотермінових клінічних дослідженнях (≤12 тижнів), у яких брали участь 93 (25 та 68) пацієнти дитячого віку, профіль безпеки латанопросту був подібним до такого у 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 як назофарингіт та підвищення температури тіла.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття флакона препарат можна використовувати протягом 4 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-8 °С в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Після першого відкриття флакон зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 2,5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія/

S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/

Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov, Romania.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.