ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОЛАТАН

(PROLATAN)

Склад:

діюча речовина: латанопрост;

1 мл розчину містить 0,05 мг латанопросту;

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

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина латанопрост, аналог простагландину $F_{2\alpha}$, є селективним агоністом простаноїдного рецептора FP, який знижує внутрішньоочний тиск шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження внутрішньоочного тиску в людини починається приблизно через 3−4 години після введення препарату, 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, були проведені клінічні дослідження комбінованого застосування препарату. Вони включали дослідження, що продемонстрували ефективність латанопросту при застосуванні у комбінації з бета-адреноблокаторами (тимолол). Короткострокові (1−2 тижні) дослідження доводять, що дія латанопросту є адитивною при застосуванні у комбінації з адренергічними агоністами (епінефрину дипіваліл), пероральними інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламід) та щонайменше частково адитивною при

застосуванні з холінергічними агоністами (пілокарпін).

Клінічні дослідження показали, що латанопрост не має статистично значущого впливу на продукування водянистої вологи. Не виявлено жодного впливу латанопросту на гематоофтальмічний бар'єр.

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 латанопросту у пацієнтів дитячого віку ≤ 18 років була продемонстрована у 12-тижневому подвійному сліпому клінічному дослідженні його порівняно з тимололом у 107 пацієнтів, у яких було діагностовано внутрішньоочну гіпертензію та дитячу глаукому. 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 внутрішньоочного тиску (ВОТ) відносно 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 (народжених раніше 36 тижня вагітності) відсутні.

Показники зниження ВОТ у підгрупі пацієнтів з 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

	Латанопрост		Тимолол	
	N = 53		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			
	ПВГ	Не-ПВГ	ПВГ	Не-ПВГ
	N = 28	N = 25	N = 26	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.

Латанопрост (молекулярна маса 432,58) – це проліки (у формі ізопропілового ефіру), що самі по собі є неактивними, але після гідролізу з утворенням кислоти латанопросту він стає біологічно активним.

Проліки добре проникають через рогівку, і вся їх кількість, що потрапляє у внутрішньоочну рідину, гідролізується при проходженні через рогівку.

Дослідження у людини показали, що максимальна концентрація у внутрішньоочній рідині досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування. В оці практично не відбувається метаболізму кислоти латанопросту. Основний метаболізм препарату відбувається у печінці. У людини період напіввиведення з плазми крові становить 17 хвилин.

Діти

Проводилося 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 у всіх вікових групах отримували лікування 0,005 % латанопростом по 1 краплі в кожне око протягом не менше 2 тижнів. Системний вплив кислоти латанопросту був приблизно вдвічі вищим у пацієнтів віком від 3 до 12 років та у 6 разів вищим у дітей віком до 3 років, ніж у дорослих пацієнтів, але при цьому зберігався широкий резерв безпеки препарату щодо виникнення системних побічних реакцій. Медіана часу, необхідного для досягнення пікової концентрації препарату у плазмі крові, становила 5 хвилин після застосування дози препарату в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення препарату з плазми крові була невеликою (менше 20 хвилин), подібною у дітей та дорослих пацієнтів, що зумовлювало відсутність

накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умови стійкої рівноваги.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) 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.

Відома гіперчутливість до будь-якого з компонентів, що входять до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вичерпні дані про взаємодію препарату з іншими лікарськими засобами відсутні.

Повідомляли про парадоксальне підвищення внутрішньоочного тиску після одночасного очного застосування двох аналогів простагландинів. Тому не рекомендується одночасно застосовувати два або більше простагландинів, аналогів простагландинів або їх похідних.

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Препарат може спричинити поступову зміну кольору очей за рахунок збільшення кількості коричневого пігменту в 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 хворих зі змішаним забарвленням райдужної оболонки, наприклад синьо-коричневе, сіро-коричневе, жовто-коричневе або зелено-коричневе. У дослідженнях латанопросту поява зміни кольору зазвичай відбувалася протягом перших 8 місяців лікування, рідко – протягом другого або третього року і не спостерігалася після четвертого року лікування. Прогресування пігментації райдужної оболонки з часом знижується і стабілізується через 5 років. Ефект посилення пігментації після 5 років лікування препаратом не оцінювався. У

відкритому 5-річному дослідженні безпечності латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстровано посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні та часто є непомітними з клінічної точки зору. Частота випадків у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки коливалася від 7 % до 85 %, причому пацієнти з жовто-коричневим кольором райдужки мали найбільшу частоту. Зміни кольору очей не спостерігалося 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 забарвлення. Після припинення лікування подальше посилення коричневої пігментації райдужки не спостерігалося. На даний час 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 терапії. У клінічних дослідженнях не спостерігалося накопичення пігменту у трабекулярній сітці або у будь-якому іншому відділі передньої камери ока. Результати 5 років клінічного застосування препарату вказують на те, що збільшення пігментації райдужної оболонки не зумовлює клінічних ускладнень і застосування препарату можна продовжувати у випадку, якщо відбулася зміна пігментації райдужки. Однак пацієнтам слід проходити регулярні обстеження та, якщо клінічна ситуація того вимагатиме, лікування препаратом слід припинити.

Досвід застосування латанопросту при хронічній закритокутовій глаукомі, відкритокутовій глаукомі у пацієнтів із псевдофакією, а також при пігментній глаукомі обмежений. На даний час відсутні дані про застосування препарату при запальній та неоваскулярній глаукомі або при запальних захворювання очей. Препарат не впливає або має незначний вплив на зіницю, проте дані про застосування препарату 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 дослідження щодо застосування препарату під час періопераційного періоду при хірургічному лікуванні катаракти обмежені. Таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю.

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

Надходили повідомлення про випадки макулярного набряку (див. розділ «Побічні реакції»), головним чином у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з 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). Препарат 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.

Препарат з обережністю можна застосовувати пацієнтам із відомими факторами ризику розвитку ірита/увеїту.

Досвід застосування препарату 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, призначати препарат пацієнтам з бронхіальною астмою слід з обережністю, див. також розділ «Побічні реакції».

Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків зафіксовано 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.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, в яке вводився препарат, 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 прийому препарату.

Консервант

Препарат містить бензалконію хлорид, який часто використовується як консервант в офтальмологічних препаратах. Різниці у профілі побічних реакцій у дітей порівняно з дорослими відповідно до обмежених наявних даних немає. У цілому, однак, реакція очей на подразник у дітей сильніша, ніж у дорослих. Через подразнення можливе порушення режиму лікування у дітей. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв подразнення ока, симптом сухого ока та може впливати на сльозову плівку та поверхню рогівки. Необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із сухістю очей та пацієнтам, у яких може бути пошкоджена рогівка. При тривалому застосуванні необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану.

Контактні лінзи

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування цього лікарського засобу вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для перебігу вагітності, для плода або новонародженого. У зв’язку з цим препарат не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Латанопрост і його метаболіти можуть проникати у грудне молоко, тому жінкам, які годують груддю, потрібно припинити годування груддю перед лікуванням цим препаратом.

Репродуктивна функція (фертильність)

Латанопрост, за даними досліджень на тваринах, не впливає на фертильність чоловіків чи жінок.

Жінки які планують вагітність

Лікар повинен бути негайно поінформований, якщо пацієнтка планує завагітніти або думає, що вона вагітна, і застосовує латанопрост 0,005 %, краплі очні, розчин. Препарат слід застосовувати жінкам репродуктивного віку тільки під контролем лікаря.

Контрацепція у чоловіків та жінок

Дані відсутні.

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

Препарат чинить незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Як і застосування інших препаратів, закапування очних крапель може спричинити тимчасову нечіткість зору. Поки цей ефект не мине, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих, у тому числі для осіб літнього віку

Рекомендована терапія: по 1 краплі в уражене око 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при застосуванні препарату ввечері.

Препарат не слід застосувати 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 звичний час. Як і для будь-яких крапель очних, для зменшення можливої системної абсорбції при закапуванні рекомендується впродовж 1 хвилини притискати слізний мішок у

ділянці медіального кута ока (оклюзія слізних точок). Це необхідно робити кожен раз, одразу після закапування.

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

При застосуванні кількох офтальмологічних засобів місцевої дії, крім латанопросту, їх слід застосовувати з інтервалом щонайменше 5 хвилин.

Діти

Препарат можна застосовувати пацієнтам дитячого віку з таким самим дозуванням, що 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.

Безпека довготривалого застосування у дітей не встановлена.

Передозування.

Окрім подразнення очей і кон’юнктивальної гіперемії, інших побічних реакцій з боку очей при передозуванні препаратом не зафіксовано.

Наступна інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування препарату. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більш ніж 90 % метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія препарату 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.

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

У разі передозування препарату слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Більшість побічних реакцій пов’язано з органами зору. У відкритому 5-річному

дослідженні латанопросту у 33 % пацієнтів була зареєстрована зміна пігментації райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші офтальмологічні побічні реакції зазвичай є тимчасовими і виникають після введення препарату.

Побічні реакції розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), 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: гіперпігментація 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: точковий 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 шлунково-кишкового 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 в місці введення

Нечасто: біль у грудях*.

* Побічна реакція на препарат, виявлена в післяреєстраційному періоді.

§ Частота побічної реакції на препарат оцінювалася за «Правилом трьох».

Наявні дуже рідкісні повідомлення про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку із застосуванням очних крапель, що містять фосфат, у деяких пацієнтів, у яких була значно пошкоджена рогівка.

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 побічних реакцій. 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 побічні реакції: назофарингіт та підвищення температури тіла.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2 – 8 °С у захищеному від світла місці.

Після розкриття флакон зберігати не більше 4 тижнів при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2,5 мл у флаконі з крапельницею; по 1 або по 3 флакони в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

СЕНТІСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія/

SENTISS PHARMA PVT. LTD., India.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віллідж Кхера Ніхла, Техсіл Налагарх, Дістт. Солан, Хімачал Прадеш, 174 101 Індія/

Village Khera Nihla, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174 101, India.

Заявник.

СЕНТІСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія/

SENTISS PHARMA PVT. LTD., India.

Номери телефонів та адреси електронної пошти Контактної особи з фармаконагляду Заявника (для повідомлень про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу, цілодобово): 0681291858 (моб.), 0445850460 (т/факс), info1@regata.in.ua.

Місцезнаходження заявника.

212/Д-1, Аширвад Комерціал Комплекс, Грін Парк, Нью Делі, 110016, Індія/

212/D-1, Ashirwad Commercial Complex, Green Park, New Delhi, 110016, India.