

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
по применению лекарственного средства
ГЛАУПРОСТ РОМФАРМ

Торговое название
Глаупрост Ромфарм

Международное непатентованное название
Latanoprost, латанопрост

Химическое название
Изопропил-(Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-дигидрокси-2-[(3R)-3-гидрокси-5-фенилпентил]циклопентил]-5-гептеноат

Форма выпуска
Глазные капли, раствор 0,05 мг/мл
Описание: прозрачный бесцветный раствор, практически свободный от частиц.

Состав
1мл содержит:
Активное вещество: латанопрост 0,05 мг/мл.
Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат додекагидрат, натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия хлорид, бензалкония хлорид, очищенная вода.

Фармакотерапевтическая группа
Офтальмологические препараты. Противоглаукомные и миотики. Аналоги простагландинов.

Код АТХ
S01EE01

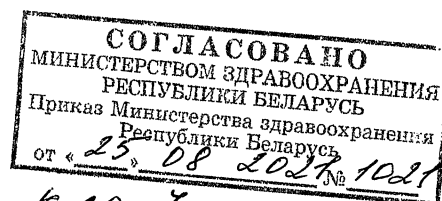
Фармакологические свойства

1.1 Фармакодинамические свойства

Активный ингредиент – латанопрост (аналог простагландина F_{2α}) – является селективным агонистом рецепторов простаноида FP и снижает ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем. Снижение ВГД начинается приблизительно через три - четыре часа после введения препарата, максимальный эффект наблюдается через восемь – двенадцать часов. Снижение ВГД поддерживается минимум в течение 24 часов.

Исследования на животных и человеке показывают, что основным механизмом действия является увеличение увеосклерального оттока, хотя у человека также наблюдалось небольшое усиление оттока жидкости (за счет снижения сопротивления оттоку).

Пилотные исследования продемонстрировали, что латанопрост является эффективным лекарственным препаратом при его использовании в форме монотерапии. Дополнительно были проведены клинические исследования его применения в комбинации с другими препаратами, в том числе исследования, продемонстрировавшие эффективность латанопроста в комбинации с бета-адреноблокаторами (тимолол). Результаты краткосрочных (1 или 2 недели) исследований продемонстрировали, что эффективность латанопроста увеличивалась при комбинации с симпатомиметиками (дипивалил эpineфрин), ингибиторами карбоангидразы для пе-



кас 7 от 12.08.2021

рорального применения (ацетазоламид), а также частично увеличивалась при совместном применении с холиномиметиками (пилокарпин).

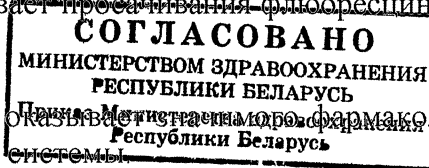
В клинических исследованиях было установлено, что латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет на гематофтальмический барьер.

При применении в клинической дозе в исследовании у обезьян латанопрост не обладал или обладал незначительным эффектом в отношении внутриглазного кровообращения. Однако при местном применении может развиваться легкая или умеренная конъюнктивальная, или эписклеральная гиперемия.

Флуоресцентная ангиография показала, что длительное введение латанопроста в глаза обезьянам, перенесшим экстракапсулярную экстракцию хрусталика, не влияло на кровеносные сосуды сетчатки.

В течение кратковременного лечения латанопрост не вызывает просачивания флуоресцина в задний сегмент глаза при псевдофакии.

При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает системного фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.



Эффективность латанопроста у детей ≤ 18 лет была продемонстрирована в 12-недельном двойном слепом клиническом исследовании, сравнивавшем эффективность латанопроста и тимолола у 107 пациентов с повышенным офтальмотонусом и глаукомой. Согласно установленному требованию гестационный возраст новорожденных должен был быть не менее 36 недель. Пациенты ежедневно получали либо 50 мкг/мл латанопрост один раз в сутки, либо 0,5% тимолол (или 0,25% у детей младше 3 лет) два раза в сутки. Основной конечной точкой эффективности было среднее значение снижения внутриглазного давления (ВГД) по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе исследования. Среднее значение снижения ВГД в группах, принимавших латанопрост и тимолол, было схожим. На 12-ой неделе среднее значение снижения ВГД в группе, принимавшей латанопрост, во всех наблюдаемых возрастных категориях (от 0 до <3 лет, от 3 до <12 лет и от 12 до 18 лет) было аналогичным значению в группе, принимавшей тимолол. Однако данные по эффективности латанопроста в возрастной группе от 0 до <3 лет основываются всего на 13 пациентах и у 4 пациентов, представлявших возрастную группу от 0 до <1 года, значимой эффективности в клиническом исследовании выявлено не было. Данные по недоношенным детям (гестационный возраст – менее 36 недель) отсутствуют.

В подгруппе пациентов с первичной врожденной/инфантильной глаукомой (ПВГ) снижение ВГД в группах, принимавших латанопрост, и группах, принимавших тимолол, было сходным. Результаты в подгруппе пациентов не с ПВГ (например, с ювенильной открытоугольной глаукомой, афакической глаукомой) были аналогичны результатам в подгруппе с ПВГ.

Влияние на ВГД отмечалось через неделю после начала лечения и сохранялось в течение 12 недельного периода исследования, аналогично картине, наблюдаемой у взрослых.

Таблица: Данные по снижению ВГД (мм рт.ст.) на 12-ой неделе, организованные по группам активного лечения и исходному диагнозу		
	Латанопрост N=53	Тимолол N=54
Среднее исходное значение (СО)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Изменение на 12 неделе по сравнению со средним исходным значением ¹ (СО)	- 7,18 (0,81)	- 5,72 (0,81)

p-значение (относительно тимолола)	0,2056
------------------------------------	--------

	<u>ПВГ</u> N=28	<u>He ПВГ</u> N=25	<u>ПВГ</u> N=26	<u>He ПВГ</u> N=28
Среднее исходное значение (CO)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Изменение на 12 неделе по сравнению со средним исходным значением ¹ (CO)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-значение (относительно тимолола)	<u>0.6957</u>	<u>0.1317</u>		

CO: стандартная ошибка

¹ Оценка, полученная на основании анализа модели ковариациями (ANCOVA)

1.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание:

Латанопрост (молекулярная масса 432,58) представляет собой изопропиловый эфир – пролекарство, которое само по себе является неактивным, однако после гидролиза до кислоты становится биологически активным.

Пролекарство хорошо проникает через роговицу и весь лекарственный препарат, который проникает в водянистую влагу, гидролизуется при прохождении через роговицу.

Распределение:

Исследования у человека показали, что максимальная концентрация в водянистой влаге достигается примерно через два часа после местного применения. После местного применения в исследованиях на обезьянах, латанопрост распределяется преимущественно в переднем сегменте глаза, конъюнктивы и век. Только очень небольшое количество препарата достигает заднего сегмента глаза.

СОБЛАЗОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Биотрансформация и выведение:

Метаболизм кислоты латанопроста непосредственно в средах глаза не осуществляется. Основной метаболизм происходит в печени. Период полувыведения составляет 17 минут у человека. Основные метаболиты, 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты, продемонстрировали отсутствие или слабую биологическую активность в исследованиях на животных и выводятся мочой.

Дети

Было проведено открытое фармакокинетическое исследование концентрации кислоты латанопроста в плазме крови, включавшее 22 взрослых и 25 детей (с рождения до < 18 лет) с повышенным офтальмотонусом и глаукомой. Пациенты всех возрастных групп получали 50 мкг/мл латанопроста по одной капле в каждый глаз ежедневно в течение как минимум 2 недель. Системное воздействие кислоты латанопроста было приблизительно в 2 раза выше у детей в возрасте от 3 до <12 лет и в 6 раз выше у детей <3 лет, чем у взрослых, при этом сохранялись широкие границы безопасности развития системных нежелательных эффектов (см. раздел «Передозировка»). Медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме составляла 5 минут после введения препарата во всех возрастных группах. Медиана периода полувыведения из плазмы крови была одинаково короткой (<20 минут) у детей и взрослых, что влекло за собой отсутствие кумуляции кислоты латанопроста в системном кровотоке в равновесных состояниях.

Показания к применению

Глаупрост Ромфарм применяется для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и повышенным офтальмотонусом.

Способ применения и дозы

Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле ежедневно вечером. Не следует применять препарат более 1 раза в день, поскольку более частое применение приводит к снижению его эффективности.

В случае пропуска дозы следующее применение препарата проводят в обычном режиме, нет необходимости удваивать дозу.

При необходимости использования других глазных капель на фоне терапии Глаупростом, их следует применять с интервалом не менее 5 мин.

В случае использования контактных линз, их следует снять перед закапыванием и вновь установить не ранее чем через 15-20 мин.

Как и в случае применения других глазных капель рекомендуется для уменьшения возможного системного всасывания сжать слезный мешок в течение одной минуты в области внутреннего угла глаза.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к латанопросту или другим компонентам, входящим в состав лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Глаупрост Ромфарм несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсал.

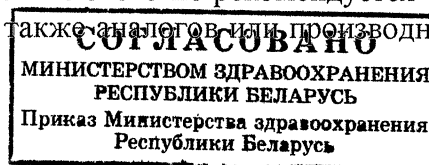
Полная информация о возможных взаимодействиях отсутствует. Имеются данные о парадоксальном повышении внутриглазного давления при совместном применении двух офтальмологических препаратов - аналогов простагландинов. Вследствие этого не рекомендуется одновременное применение двух и более простагландинов, а также аналогов или производных простагландинов.

Особые указания

Латанопрост может вызывать постепенное увеличение содержания коричневого пигмента в радужке. До начала лечения пациенты должны быть проинформированы о риске изменения цвета глаз. У пациентов, применяющих капли для лечения только одного глаза, возможно развитие гетерохромии.

Данный эффект отмечался преимущественно у пациентов со смешанным цветом радужки, например, зелено-коричневым, желто-коричневым, серо-коричневым и сине-коричневым. В исследованиях латанопроста появление изменений обычно наблюдается в течение первых 8 месяцев лечения, редко – в течение второго или третьего года, и после четвертого года лечения этот эффект не наблюдался. Скорость прогрессирования пигментации радужной оболочки со временем снижается и стабилизируется в течение пяти лет. Степень увеличения пигментации радужной оболочки через пять лет не оценивался. В открытом 5-летнем исследовании безопасности латанопроста изменение цвета радужки наблюдался у 33% пациентов (см. раздел «*Нежелательные реакции*»). Частота развития данного изменения варьировала в пределах 7-85%, а самый высокий уровень отмечался среди пациентов с желто-коричневым оттенком глаз. Среди пациентов с однородным синим оттенком глаз указанное изменение не наблюдалось, а у пациентов с однородным серым, зеленым или коричневым оттенком глаз данное изменение наблюдалось только в редких случаях.

Изменение цвета глаз обусловлено увеличением содержания меланина в меланоцитах стромы радужки, а не увеличением числа самих меланоцитов. В типичных случаях коричневая



пигментация вокруг зрачка концентрически распространяется на периферию радужки. При этом вся радужка или ее части приобретают более коричневый оттенок.

После прекращения терапии дальнейшего увеличения коричневого пигмента в радужные оболочки не наблюдалось. До настоящего времени этот эффект не приводил к развитию каких-либо симптомов или патологических изменений в рамках клинических исследований.

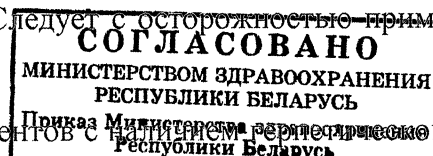
Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки. Накопления пигмента в трабекулярной сети или передней камере глаза в клинических исследованиях отмечено не было.

В клинических исследованиях, проводивших оценку пигментации радужки на протяжении 5 лет, нежелательных последствий усиления пигментации даже при продолжении терапии латанопростом выявлено не было, и лечение препаратом латанопрост можно продолжать в случаях усиления пигментации радужки. Однако пациенты должны находиться под регулярным наблюдением и, в зависимости от клинической ситуации, лечение может быть прекращено.

Имеется ограниченный опыт применения препарата Латанопрост у пациентов с закрытоугольной глаукомой, у пациентов с открытоугольной глаукомой с псевдофакией и пигментной глаукомой. Отсутствует опыт применения латанопроста при воспалительной и неоваскулярной глаукоме или воспалительных заболеваниях глаз. Латанопрост не влияет или имеет незначительный эффект на зрачок, однако нет опыта применения препарата при острых приступах закрытоугольной глаукомы. В связи с этим рекомендуется с осторожностью использовать латанопрост при этих состояниях до тех пор, пока не будет накоплен достаточный опыт.

Имеются немногочисленные данные исследований по применению латанопроста в периоперативный период при хирургическом лечении катаракты. Следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов.

Следует с осторожностью использовать латанопрост у пациентов с наличием рецидивирующего кератита в анамнезе. Не следует применять латанопрост у пациентов с острым кератитом, вызванным *herpes simplex*, и у пациентов с рецидивирующим герпетическим кератитом в анамнезе, в особенности, ассоциированным с применением аналогов простагландина.



Были описаны случаи макулярного отека (см. раздел «*Нежелательные реакции*»), в основном, у пациентов с афакией, псевдофакией с повреждением задней капсулы хрусталика или с имплантированными интраокулярными линзами в передней камере, а также у пациентов с известными факторами риска цистойдного макулярного отека (например, диабетическая ретинопатия и окклюзия ретинальной вены). Латанопрост следует применять с осторожностью у пациентов с афакией, у лиц с псевдофакией и разрывом задней или передней капсулы хрусталика или у пациентов с известными факторами риска кистозного макулярного отека. Латанопрост следует применять с осторожностью у пациентов с имеющимися факторами риска развития ирита/увеита.

Клинический опыт назначения латанопроста пациентам с бронхиальной астмой ограничен, но наблюдались случаи обострения бронхиальной астмы и одышки в постмаркетинговом периоде. Латанопрост должен назначаться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой (см. раздел «*Нежелательные реакции*»).

Были описаны случаи потемнения кожи век, большинство из них наблюдались у пациентов японского происхождения. До настоящего времени было показано, что изменение цвета кожи век не является постоянным, и в некоторых случаях было обратимым при продолжении лечения лекарственным препаратом латанопрост.

Латанопрост может вызвать постепенное изменение ресниц и пушковых волос: данные изменения включают удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение количества ресниц или пушковых волос и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц носят обратимый характер и проходят после прекращения лечения.

Консервант:

Данное лекарственное средство содержит бензалкония хлорид, который обычно используется в качестве консерванта в препаратах, применяемых в офтальмологической практике. Согласно имеющимся ограниченным клиническим данным, отсутствуют различия в профиле побочных реакций у детей и взрослых. Тем не менее, обычно глаза детей сильнее реагируют на раздражители, чем глаза взрослых. Раздражение глаз может влиять на приверженность ребенка к соблюдению режима лечения. Сообщалось, что бензалкония хлорид может вызывать раздражение глаз, симптомы сухости глаз и может повреждать слезную пленку и поверхность роговицы. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с сухостью слизистой оболочки глаз или у пациентов с состояниями, сопровождающимися поражением роговицы. Пациенты должны находиться под наблюдением при долгосрочном применении.

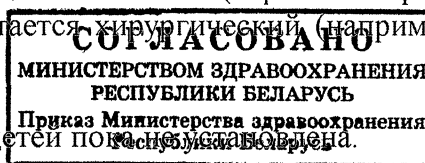
Контактные линзы

Контактные линзы могут абсорбировать бензалкония хлорид, в связи с этим их необходимо снять перед закапыванием препарата и надеть обратно через 15 минут.

Дети

Данные об эффективности и безопасности в возрастной группе до 1 года (4 пациента) очень ограничены (см. раздел «*Фармакодинамические свойства*»). Данные по недоношенным детям (гестационный возраст менее 36 недель) отсутствуют.

У детей в возрасте от 0 до 3 лет, которые страдают преимущественно ПВГ (первичной врожденной глаукомой), первоочередным методом лечения остается хирургический (например, трабекулотомия/гониотомия).



Безопасность латанопроста при длительном применении у детей пока не установлена.

Беременность и лактация

Безопасность применения латанопроста во время беременности не установлена, поэтому препарат противопоказан во время беременности.

Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, поэтому препарат не рекомендовано применять во время лактации. При необходимости применения Глаупроста Ромфарм, грудное вскармливание должно быть прекращено.

Влияние на способность вождения автотранспорта и работы с другими механизмами

При закапывании глазных капель латанопроста могут возникать проходящие нарушения зрения. До восстановления нормального зрения пациенты не должны водить автомобиль или управлять различными механизмами.

Передозировка

Симптомы

Помимо раздражения глаз и гиперемии конъюнктивы другие нежелательные изменения со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не известны.

Лечение

При случайном приеме внутрь латанопроста следует учитывать, что один флакон с 2,5 мл раствора содержит 125 мкг латанопроста. Более 90% препарата метаболизируется при пер-

вом прохождении через печень. Внутривенная инфузия в дозе 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала каких-либо симптомов, однако при введении в дозе 5,5-10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, утомляемость, приливы и потливость. Латанопрост вводили обезьянам в виде внутривенной инфузии в дозах до 500 мкг/кг, при этом выраженных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось.

Внутривенное введение латанопроста обезьянам сопровождалось кратковременным бронхоспазмом. У пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в дозе, в 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывало бронхоспазма. При передозировке латанопроста проводят симптоматическую терапию.

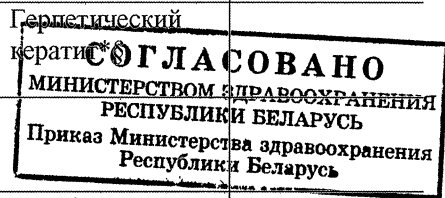
Нежелательные реакции

Краткие сведения о профиле безопасности

Большая часть нежелательных реакций затрагивает систему органа зрения. В открытом 5-летнем исследовании безопасности латанопроста у 33 % пациентов развивалась пигментация радужной оболочки (см. раздел «*Особые указания*»). Другие нежелательные реакции со стороны органа зрения были, в основном, кратковременными и возникали во время введения препарата.

Побочные реакции классифицированы по частоте, а именно: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/100$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/1000$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/10000$) и очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто От $\geq 1/100$ до $< 1/100$	Нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/1000$	Редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/10000$	Очень редко $< 1/10000$
Инфекционные и паразитарные заболевания				Герпетический кератит*§	
Нарушения со стороны нервной системы			Головная боль*; головокружение*		
Нарушения со стороны органа зрения	Гиперпигментация радужной оболочки: легкая или умеренная конъюнктивальная гиперемия; раздражение глаза (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); изменения ресниц и пушковых волос века (удлинение, утолщение, пигментация и увеличение густоты ресниц)	Точечный кератит, в основном бессимптомный; блефарит; боль в глазу; фотофобия; конъюнктивит*	Отек века; сухость глаза; кератит*; нечеткость зрения; макулярный отек, включая кистозный макулярный отек*; увеит*;	Ирит*; отек роговицы*; эрозии роговицы; отек вокруг глаза; трихиаз*; дистихиаз; киста радужной оболочки*§; местная кожная реакция на веках; потемнение пальпебральной кожи век; псевдопемфигоид конъюнктивиты глаза*§	Изменения в периорбитальной области и в области века, приводящие к углублению борозды века
Нарушения со стороны сердца			Стенокардия; учащенное сердцебиение*		Нестабильная стенокардия
Нарушения со стороны дыхательной системы			Бронхиальная астма*; одышка*	Обострение бронхиальной астмы	



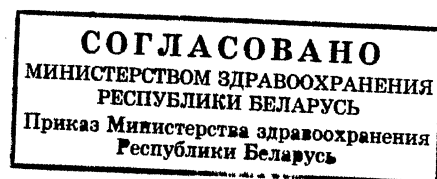
мы, органов грудной клетки и средостения					
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь	Зуд	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани			Миалгия*; артралгия*		
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Боль в грудной клетке*		

*Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде
§ Частота нежелательных реакций определена по «правилу 3»

Были зарегистрированы очень редкие случаи кальциноза роговицы, обусловленного применения глазных капель, содержащих фосфаты, у некоторых пациентов со значительным повреждением роговицы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Информация отсутствует.



Пациенты детского возраста

В 2 клинических исследованиях краткосрочного применения латанопроста (≤ 12 недель) с участием 92 (25 и 68) пациентов детского возраста профиль его безопасности не отличался от профиля безопасности у взрослых, при этом новых нежелательных реакций выявлено не было. Профили безопасности краткосрочного применения в различных подгруппах детского населения также были аналогичны (см. раздел «*Фармакодинамические свойства*»). По сравнению с взрослой популяцией, у детей наиболее часто отмечались назофарингит и лихорадка.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Условия хранения

При температуре 2 - 8 °С, в оригинальной упаковке.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Срок хранения 3 года.
После вскрытия флакона капли следует использовать в течение 4 недель. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25°С.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 2,5 мл раствора упаковывают в полиэтиленовый флакон, оснащенный системой закрытия пробка-капельница и полиэтиленовой крышкой, с предохранительным кольцом.

На флакон наклеивают этикетку. По одному флакону упаковывают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Информация о производителе

«К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния, Илфов, 075100 г. Отопень, ул. Ероилор, №1А.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь