

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛапроНекст
(LaproNext)**

Склад:

діюча речовина: латанопрост;

1 мл розчину містить латанопросту 50 мкг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, натрію гідрофосфат безводний, натрію гідроксид або кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний водний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Латанопрост. Код АТХ S01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина латанопрост, аналог простагландину $F_{2\alpha}$, є селективним агоністом протаноїдного рецептора FP, який знижує внутрішньоочний тиск шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження внутрішньоочного тиску у 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 ефективний як монотерапія. Крім того, були проведені клінічні дослідження комбінованого застосування препарату, які показали, що латанопрост ефективний у комбінації з бета-адреноблокаторами (тимолол). Короткострокові (1 або 2 тижні) дослідження показують, що дія латанопросту адитивна при застосуванні у комбінації з адренергічними агоністами (дипіваліл епінефрину), пероральними інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламід) та щонайменше частково адитивна 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.

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 препарату ЛапроНекст у пацієнтів дитячого віку (≤ 18 років) було продемонстровано у 12-тижневому подвійному сліпому клінічному дослідженні латанопросту порівняно з тимололом у 107 пацієнтів, яким було поставлено діагноз внутрішньоочна гіпертензія та дитяча глаукома. У цьому дослідженні гестаційний вік новонароджених повинен був становити 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 (народженим раніше 36 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.

Таблиця: 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) Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням [†] (СП) <i>p</i> -значення порівняно з тимололом	27,3 (0,75) -7,18 (0,81)		27,8 (0,84) -5,72 (0,81)
	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)
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням [†] (СП) <i>p</i> -значення порівняно з тимололом	-5,90 (0,98) 0,6957	-8,66 (1,25) 0,1317	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)

СП - стандартна похибка.

[†]Скоригований розрахунковий показник на основі моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Фармакокінетика.

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

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

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

Діти

Проводилося відкрите дослідження фармакокінетики концентрацій кислоти латанопросту у плазмі крові у дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку (від новонароджених до дітей віком до 18 років) із внутрішньоочною гіпертензією та глаукомою. Пацієнти у всіх вікових групах отримували лікування 0,005 % латанопростом по одній 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 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 небажаних ефектів. Медіана часу, необхідного для досягнення пікової концентрації препарату у плазмі, становила 5 хвилин після застосування дози препарату в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення препарату з плазми була невеликою (менше 20 хвилин), подібною для дітей та дорослих пацієнтів, що обумовлювало відсутність накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умов стійкої рівноваги.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів 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 компонента препарату ЛапроНекст.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вичерпні дані про взаємодію з іншими лікарськими засобами відсутні.

Повідомляли про парадоксальне підвищення ВОТ 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.

ЛапроНекст 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 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 та 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 безпеки латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстроване посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні і часто непомітні 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. Зміна кольору очей не спостерігалася у пацієнтів з однорідним блакитним кольором очей та була рідкісною 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 терапії. У клінічних дослідженнях не спостерігалася 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 ЛапроНекст можна продовжувати у випадку, якщо відбулася зміна пігментації райдужки. Однак пацієнтам слід проходити регулярні обстеження та, якщо клінічна ситуація того вимагатиме, лікування препаратом ЛапроНекст слід припинити.

Досвід застосування препарату ЛапроНекст обмежений при хронічній закритокутовій глаукомі, відкритокутовій глаукомі у пацієнтів із псевдофакією, а також при пігментній глаукомі. На даний час відсутні дані про застосування препарату ЛапроНекст при запальній та неоваскулярній глаукомі або при запальних захворюваннях очей. Препарат не проявляє або проявляє 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 ЛапроНекст з обережністю, поки не буде отримано більше даних.

Дані дослідження щодо застосування препарату ЛапроНекст під час періопераційного періоду при хірургічному лікуванні катаракти обмежені. Таким пацієнтам препарат слід застосовувати з обережністю.

ЛапроНекст необхідно застосовувати з обережністю 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.

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

ЛапроНекст можна застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку іриту/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 із бронхіальною астмою слід з обережністю, див. також розділ «Побічні реакції». Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків відзначена у японських пацієнтів. Наявні 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 ЛапроНекст.

Латанопрост може поступово змінювати виї 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.

ЛапроНекст містить бензалконію хлорид, який часто використовується як консервант в офтальмологічних препаратах. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Він також може спричинити подразнення ока та зміну кольору м'яких контактних лінз. При частому або тривалому застосуванні препарату ЛапроНекст пацієнтам із сухістю очей або захворюваннями, при яких ушкоджується рогівка, необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану. Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому їх слід знімати перед застосуванням препарату ЛапроНекст, 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 для застосування вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для протікання вагітності, для плода або новонародженого. У зв'язку з цим ЛапроНекст не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у жіноче грудне молоко, тому матерям, які годують груддю, слід припинити лікування препаратом ЛапроНекст або призупинити годування груддю.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодного ефекту латанопросту на чоловічу або жіночу фертильність.

Здатність впливати 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 (очі) 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при застосуванні препарату ЛапроНекст ввечері.

Препарат 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 звичний 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, встановлювати їх знову можна через 15 хвилин.

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

Діти. Краплі очні ЛапроНекст можна застосовувати пацієнтам дитячого віку з таким самим дозуванням, як і дорослим.

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-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 методом першої лінії.

Довгострокова безпечність застосування препарату дітям не встановлена.

Передозування.

Окрім подразнення ока та кон'юнктивальної гіперемії, інших побічних ефектів з боку очей при передозуванні препарату ЛапроНекст не зафіксовано.

Наступна інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування препарату ЛапроНекст. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більше ніж 90 % метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія препарату у 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 ЛапроНекст, у пацієнтів із помірною бронхіальною астмою не спостерігалось бронхостенозу.

У разі передозування препарату ЛапроНекст слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Більшість небажаних явищ пов'язана з органами зору. У відкритому 5-річному дослідженні латанопросту у 33 % пацієнтів була зареєстрована зміна пігментації райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші офтальмологічні небажані явища зазвичай тимчасові і виникають після введення препарату.

Небажані явища розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються, наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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: 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 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».

Про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку з прийомом очних крапель, що містять фосфат, деякими пацієнтами, 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 препарату був подібним до дорослих та не було виявлено нових небажаних явищ. Короткострокові профілі безпечності 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: назофарингіт та підвищення температури тіла.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції.

Термін придатності. 36 місяців.

Після першого відкриття флакон використати протягом 4 тижнів.

Умови зберігання. Для захисту від дії світла зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакон зберігати для захисту від дії світла в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 2,5 мл у білому пластиковому флаконі-крапельниці, закритому гвинтовою кришкою із захисним кільцем.

По 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

РАФАРМ СА/RAFARM SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Тесі Пусі-Хатзі Агіу Лука, Пеанія (Аттіка), індекс 19002, п/с 37, Греція/Thesi Pousi-Xatzi Agiou Louka, Paiania Attiki, TK 19002, TO 37, Greece.