

## **Состав**

действующее вещество: latanoprostene bunod;

1 мл раствора содержит латанопростен бунод 0,24 мг;

другие составляющие: бензалкония хлорид, 50 % раствор; полисорбат 80; динатрия эдетата дигидрат; натрия цитрат дигидрат; кислота лимонная, безводная; глицерин; вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Капли глазные, раствор.

Основные физико-химические свойства: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные препараты и миотические средства. Аналоги простагландинов.

Код АТ XS01EE06.

## **Фармакологические свойства**

Механизм действия.

Считается, что латанопростен бунод снижает внутриглазное давление, увеличивая отток внутриглазной жидкости через трабекулярную сетку и увеосклеральные пути. Внутриглазное давление является основным изменяющимся фактором риска прогрессирования глаукомы. Понижение внутриглазного давления понижает риск глаукоматозной утраты поля зрения.

Фармакодинамика.

Снижение внутриглазного давления начинается примерно через 1-3 часа после первого введения, максимальный эффект достигается через 11-13 часов в глазах с повышенным внутриглазным давлением.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Системное влияние латанопростена бунода и его метаболитов кислоты латанопростовой и мононитрата бутандиола оценивали в одном исследовании при участии 22 здоровых субъектов после местного офтальмологического введения Визулта 0,024% один раз в сутки (одна капля в каждый глаз 8 дней). В День 1 и День 28 не было обнаружено концентраций латанопростена бунода (нижний предел количественного определения (LLOQ), 10,0 пг/мл) или мононитрата бутандиола (LLOQ 200 пг/мл), которые можно было бы определить количественно. Средние максимальные концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) латанопростовой кислоты (LLOQ 30 пг/мл) составляли 59,1 пг/мл и 51,1 пг/мл в День 1 и День 28 соответственно. Среднее время максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>) для латанопростовой кислоты составляло примерно 5 минут после введения как в День 1, так и в День 28.

Деление.

Исследований офтальмологического распределения у людей не проводилось.

Метаболизм.

После местного введения в глаз латанопростена бунод быстро метаболизируется в глазу до латанопростовой кислоты (активная часть молекулы действующего вещества), аналога простагландина F<sub>2a</sub>, и бутандиола мононитрата. После того, как латанопростовая кислота достигает большого круга кровообращения, она в основном метаболизируется печенью до 1,2-динорных и 1,2,3,4-тетранорных метаболитов через β-окисление жирных кислот.

Бутандиол мононитрат метаболизируется до 1,4-бутандиола и оксида азота. Метаболит 1,4-бутандиол далее окисляется до янтарной кислоты и поступает в цикл трикарбоновой кислоты (ТКК).

Вывод.

Выведение латанопростовой кислоты из человеческой плазмы является быстрым, поскольку концентрация латанопростовой кислоты в плазме падала ниже LLOQ (30 пг/мл) у большинства субъектов до 15 мин после введения в глаз Визулта 0,024% у людей.

Доклинические данные по безопасности.

Канцерогенез, мутагенез, ухудшение фертильности.

Латанопростен бунод не был мутагенным у бактерий и не способствовал образованию микроядер в микроядерном анализе костного мозга крыс *in vivo*. Хромосомные aberrации наблюдались *in vitro* с лимфоцитами человека при

отсутствии метаболической активации.

Латанопростен бунод не проходил анализ на канцерогенную активность в долгосрочных исследованиях на животных. Кислота латанопростовая является основным метаболитом латанопростена бунода. Влияние латанопростовой кислоты на крыс и мышей, возникающее в результате перорального применения латанопроста в пожизненных биоанализах у грызунов, не было канцерогенным.

Исследования фертильности с латанопростенным бунодом не проводили. Способность влиять на фертильность может частично характеризоваться влиянием латанопростовой кислоты, общего метаболита как латанопростена бунода, так и латанопроста. Влияния латанопростовой кислоты на фертильность у самцов или самок в исследованиях на животных выявлено не было.

Токсикология и/или фармакология животных.

В 9-месячном исследовании токсикологии вводили местные глазные дозы латанопростена бунода в глаз яванских макак: контроль (лишь среда), одна капля 0,024 %, одна капля 0,04 % и две капли 0,04 % в дозу, дважды в сутки. Системное влияние эквивалентно 4,2-кратной, 7,9-кратной и 13,5-кратной клинической дозе соответственно, на основе площади поверхности тела (предполагая 100% абсорбцию). При микроскопии легких через 9 месяцев наблюдали плевроальный/субплевроальный хронический фиброз/воспаление в группах самцов, получавших 0,04% дозу, при росте частоты и степени тяжести по сравнению с контролем. Легочную токсичность в дозе 0,024% не наблюдали.

Клинические исследования.

В клинических исследованиях продолжительностью до 12 месяцев с участием пациентов с открытоуголовой глаукомой или глазной гипертензией со средним внутриглазным давлением (ВГД) на исходном уровне 26,7 мм рт. ст. эффект Визулта (офтальмологический раствор латанопростена бунода), 0,024% для снижения ВГД составил 7-9 мм рт. ст.

## **Показания**

Снижение внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоуголовой глаукомой или глазной гипертензией.

## **Противопоказания**

Нет.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Неизвестная.

## **Особенности по применению**

Пигментация.

Визулта может вызвать изменения со стороны пигментированных тканей. При применении аналогов простагландинов наиболее часто сообщалось о таких изменениях: повышенная пигментация радужки и периорбитальной ткани (веки).

Ожидается, что пигментация будет увеличиваться столько времени, сколько вводят офтальмологический раствор латанопростена бунода. Изменение пигментации объясняется увеличением содержания меланина в меланоцитах, а не увеличением количества меланоцитов. После прекращения применения Визулта пигментация радужки, вероятно, будет необратимой, тогда как пигментация периорбитальных тканей и изменения со стороны ресниц, вероятно, будут обратимы у большинства пациентов. Пациентам, получающим аналоги простагландина, включая Визулт, следует информировать о возможности повышенной пигментации, включая необратимые изменения. Долгосрочные эффекты повышенной пигментации не известны.

Изменение цвета радужки может быть незаметным от нескольких месяцев до нескольких лет. Обычно, коричневая пигментация вокруг зрачка концентрически распространяется к периферии радужной оболочки и вся радужная оболочка или ее части могут приобрести более интенсивный коричневый цвет. Лечение не влияет ни на невусы, ни на веснушки на радужной оболочке. Хотя лечение Визулта у пациентов, у которых наблюдается заметно увеличенная пигментация радужки, можно продолжать, эти пациенты должны проходить регулярное обследование.

Изменения со стороны ресниц.

Визулта может постепенно менять ресницы и пушковые волосы вокруг лечащего глаза. Эти изменения включают увеличенную длину, толщину и количество ресниц или волосков. Изменения со стороны ресниц обычно обратимы после прекращения лечения.

Пациентов следует информировать о возможности изменений со стороны ресниц и пушковых волос вокруг лечащего глаза во время применения Визулта. Эти изменения могут привести к несоответствию между глазами в длине, густоте,

пигментации, количеству ресниц или пушковых волос и/или направления роста ресниц.

Внутриглазное воспаление.

Визулта следует применять с осторожностью у пациентов с анамнезом внутриглазного воспаления (воспаление радужки/увеита) и обычно не следует применять у пациентов с активным внутриглазным воспалением, поскольку это может привести к обострению заболевания.

Макулярный отек.

Во время лечения аналогами простагландина сообщалось о макулярном отеке, включая кистозный макулярный отек. Рекомендуется с осторожностью применять Визулта пациентам с афакией, псевдофакией и разрывом задней капсулы хрусталика, а также для лечения пациентов с известными факторами риска развития макулярного отека.

Бактериальный кератит.

Сообщалось о бактериальном кератите, связанном с использованием многодозовых контейнеров для офтальмологических продуктов для местного применения. Эти контейнеры случайно загрязнялись пациентами, которые в большинстве случаев имели сопутствующую болезнь роговицы или нарушение эпителиальной поверхности глаза.

Применение с другими офтальмологическими лекарственными средствами.

При использовании более одного офтальмологического лекарственного средства для наружного применения препараты следует вводить с интервалом, составляющим по крайней мере пять (5) минут между применениями.

Обращение с емкостью с лекарственным средством.

При применении лекарственного средства необходимо избегать контакта кончика емкости для дозировки с глазом, придаточными структурами, пальцами или любой другой поверхностью во избежание загрязнения раствора распространенными бактериями, вызывающими инфекции глаза. Использование зараженных растворов может привести к серьезному поражению глаза и дальнейшей потере зрения.

Применение контактных линз.

Лекарственное средство содержит бензалкония хлорид, обесцвечивающий мягкие контактные линзы, поэтому необходимо избегать контакта с линзами

(снять контактные линзы перед использованием препарата и снова их установить через 15 минут после использования).

Когда следует обращаться за советом к врачу.

При появлении нового расстройства со стороны органов зрения (например, травма или инфекция), внезапного снижения остроты зрения, офтальмологической операции или появлении каких-либо реакций со стороны органов зрения, особенно конъюнктивит и реакция со стороны век, необходимо немедленно обратиться к врачу консультацией по продолжению применения Визулта.

Применение у лиц пожилого возраста.

В целом, не наблюдалось клинической разницы в эффективности и безопасности лекарственного средства между пациентами пожилого возраста и другими взрослыми пациентами.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Резюме рисков.

Нет доступных данных о применении Визулта во время беременности для информирования о риске, связанном с лекарственным средством.

У кроликов латанопростен бунод вызывал выкидыши, невынашивание беременности и поражение плода. Показано, что латанопростен бунод обладает абортными и тератогенными свойствами при внутривенном введении (в/в) беременным кроликам при экспозиции, которая в  $\geq 0,28$  раза превышает клиническую дозу. Дозы  $\geq 20$  мкг/кг/сутки (в 23 раза выше клинической дозы) приводили до 100% эмбриофетальной летальности. Структурные аномалии, наблюдавшиеся у плодов кроликов, включали аномалии крупных сосудов и сосудов дуги аорты, куполообразную головку, скелетные аномалии грудины и позвонков, гиперэкстензию конечностей и мальротацию, вздутие живота и отек. Латанопростен-бунод не был тератогенным у крыс при в/в введении 150 мкг/кг/сут (в 87 раз выше клинической дозы).

Фоновый риск значительных врожденных дефектов и выкидыша для указанной популяции неизвестен. Однако фоновый риск значительных врожденных дефектов в общей популяции в США составляет от 2 до 4%, а риск выкидыша – от 15 до 20% клинически признанных беременностей.

Данные получены в ходе исследований на животных.

Эмбриофетальные исследования проводились у беременных кроликов, которым ежедневно вводили латанопростен бунод путем внутривенной инъекции с 7 по 19 день гестации с прицелом на период органогенеза. Диапазон введенных доз составлял от 0,24 до 80 мкг/кг/сутки. Аборт происходил при дозах  $\geq 0,24$  мкг/кг/сутки латанопростена бунода (в 0,28 раз выше клинической дозы, на основе площади поверхности тела, предполагая 100% поглощения).

Эмбриофетальная летальность (резорбция) была повышена в группах лечения латанопростеном бунода, о чем свидетельствует увеличение ранней резорбции при дозах  $\geq 0,24$  мкг/кг/сутки и поздней резорбции при дозах  $\geq 6$  мкг/кг/сутки (приблизительно в 7 раз выше) дозу). Никакие плоды у беременных самок кроликов не выживали при дозах 20 мкг/кг/сут (в 23 раза выше клинической дозы) или выше. В дозах  $\geq 0,24$  мкг/кг/сутки латанопростена бунода приводил к структурным отклонениям (в 0,28 раз выше клинической дозы). К аномалиям относятся аномалии грудины, коарктация аорты с расширением легочного ствола, ретроэзофагеальная подключичная артерия с отсутствием брахиоцефальной артерии, куполообразная головка, переразгибание передней конечности и мальротация задней конечности, вздутие.

Эмбриофетальное исследование проводили у беременных крыс, которым ежедневно вводили латанопростен бунод путем внутривенной инъекции с 7 по 17 день гестации с прицелом на период органогенеза. Диапазон введенных доз составлял от 150 до 1500 мкг/кг/сутки. Токсическое действие на организм матери оказывается на уровне 1500 мкг/кг/сутки (в 870 раз выше клинической дозы, на основе площади поверхности тела, предполагая 100% поглощения), о чем свидетельствует уменьшение прироста массы тела матери.

Эмбриофетальная летальность (резорбция и гибель плода) и структурные аномалии достигались при дозах  $\geq 300$  мкг/кг/сутки (в 174 раза выше клинической дозы). Пороки развития включали аномалии грудины, куполообразную головку, перегиб разности передней конечности и мальротацию задней конечности, позвоночные аномалии и задержку оссификаций костей дистальных конечностей. В данном исследовании установлен уровень NOAEL в размере 150 мкг/кг/сутки (в 87 раз выше клинической дозы).

Период кормления грудью

Резюме рисков.

Данные о присутствии Визулта в молоке, влиянии на грудных детей или влиянии на выработку молока отсутствуют. Необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери у Визулта, а также любые потенциальные негативные эффекты Визулта на младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Как и применение других препаратов, закапывание глазных капель может повлечь за собой временную нечеткость зрения. Пока этот эффект не минует, пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендованная доза – одна капля в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в сутки вечером. Не применять Визулта более одного раза в сутки, поскольку было показано, что более частое введение аналогов простагландина может снизить эффект снижения внутриглазного давления.

Если планируется применять Визулта одновременно с другими офтальмологическими лекарственными средствами для местного применения для снижения внутриглазного давления, вводить каждое лекарственное средство с интервалом, составляющим по крайней мере пять (5) минут.

Дети.

Применение у детей 16 лет и младше не рекомендовано из-за потенциальных проблем безопасности, связанных с повышенной пигментацией после длительного хронического применения.

### **Передозировка**

Неизвестно.

### **Побочные эффекты**

Со стороны органов зрения: пигментация, изменения со стороны ресничек, внутриглазное воспаление, макулярный отек, бактериальный кератит (см. раздел «Особенности применения»).

Поскольку клинические исследования проводятся при изменяющихся условиях, частота нежелательных реакций, наблюдаемая в клиническом испытании одного лекарственного средства, не может быть сравнима непосредственно с показателями клинических исследований другого лекарственного средства и может отличаться от показателей, наблюдаемых на практике.

Визулта прошел оценку у 811 пациентов в 2 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 12 месяцев. Наиболее



распространенными побочными реакциями со стороны органов зрения, которые наблюдались у пациентов, получавших терапию латанопростеном бунодом, были: гиперемия конъюнктивы (6%), раздражение глаз (4%), боль в глазах (3%) и боль в месте закапывания (2%). Приблизительно 0,6% пациентов прекратили терапию из-за побочных реакций со стороны органов зрения, включая гиперемию глаз, раздражение конъюнктивы, раздражение глаз, боль в глазах, отек конъюнктивы, расфокусированное зрение, точечный кератит и ощущение постороннего тела.

Содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение.

### **Срок годности**

36 месяцев для упаковки по 5 мл в бутылке с капельницей; по 1 бутылке с капельницей в картонной коробке;

24 месяца для упаковки по 2,5 мл в бутылке с капельницей, по 1 бутылке с капельницей в картонной коробке.

После первого открытия – хранить не более 8 недель.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

После первого открытия – хранить при температуре от 2 °С до 25 °С не более 8 недель.

Защищать от света.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

по 5 мл в бутылке с капельницей; по 1 бутылке с капельницей в картонной коробке;

по 2,5 мл в бутылке с капельницей, по 1 бутылке с капельницей в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Бауш энд Ломб Инкорпорейтед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

8500 Хидден Ривер Парквей Тампа, FL 33637, Соединенные Штаты Америки.