

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.09.2020 № 2063
Регістраційне посвідчення
№ UA/18307/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВІЗУЛТА™
(VYZULTA™)

Склад:

діюча речовина: latanoprostene bunod;

1 мл розчину містить латанопростен бунод 0,24 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, 50 % розчин; полісорбат 80; динатрію едетат дигідрат; натрію цитрат дигідрат; кислота лимонна, безводна; гліцерин; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати і міотичні засоби. Аналоги простагландинів.
Код АТХ S01EE06.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Вважається, що латанопростен бунод знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини через трабекулярну сітку і увеосклеральні шляхи. Внутрішньоочний тиск є основним змінюваним фактором ризику прогресування глаукоми. Зниження внутрішньоочного тиску знижує ризик глаукоматозної втрати поля зору.

Фармакодинаміка.

Зниження внутрішньоочного тиску починається приблизно через 1-3 години після першого введення, максимальний ефект досягається через 11-13 годин в очах з підвищеним внутрішньоочним тиском.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Системний вплив латанопростену буноду і його метаболітів кислоти латанопростової і мононітрату бутандіолу оцінювали в одному дослідженні за участі 22

здорових суб'єктів після місцевого офтальмологічного введення Візулта 0,024 % один раз на добу (одна крапля в кожне око вранці) протягом 28 днів. У День 1 і День 28 не було виявлено концентрацій латанопростену буноду (нижня межа кількісного визначення (LLOQ), 10,0 пг/мл) або мононітрату бутандіолу (LLOQ 200 пг/мл), які можна було б визначити кількісно. Середні максимальні концентрації в плазмі (Cmax) кислоти латанопростової (LLOQ 30 пг/мл) становили 59,1 пг/мл і 51,1 пг/мл у День 1 і День 28 відповідно. Середній час максимальної концентрації в плазмі (Tmax) для кислоти латанопростової становив приблизно 5 хвилин після введення як у День 1, так і у День 28.

Розподіл. Досліджень офтальмологічного розподілу у людей не проводили.

Метаболізм. Після місцевого введення в око латанопростену бунод швидко метаболізується в оці до кислоти латанопростової (активна частина молекули діючої речовини), аналогу простагландину F2a, і бутандіолу мононітрату. Після того, як кислота латанопростова досягає великого кола кровообігу, вона в основному метаболізується печінкою до 1,2-динорних і 1,2,3,4-тетранорних метаболітів через β-окислення жирних кислот.

Бутандіолу мононітрат метаболізується до 1,4-бутандіолу і оксиду азоту. Метаболіт 1,4-бутандіол далі окислюється до бурштинової кислоти і надходить у цикл трикарбонової кислоти (ТКК).

Виведення. Виведення кислоти латанопростової з людської плазми є швидким, оскільки концентрація кислоти латанопростової в плазмі падала нижче LLOQ (30 пг/мл) у більшості суб'єктів до 15 хв після введення в око Візулта 0,024 % у людей.

Доклінічні дані з безпеки.

Канцерогенез, мутагенез, погіршення фертильності. Латанопростен бунод не був мутагенним у бактерій і не сприяв утворенню мікроядер у мікроядерному аналізі кісткового мозку щурів in vivo. Хромосомні аберації спостерігалися in vitro з лімфоцитами людини за відсутності метаболічної активації.

Латанопростен бунод не проходив аналіз на канцерогенну активність у довгострокових дослідженнях на тваринах. Кислота латанопростова є основним метаболітом латанопростену буноду. Вплив кислоти латанопростової на щурів і мишей, що виникає в результаті перорального застосування латанопросту в позитивних біоаналізах у гризунів, не був канцерогенним.

Дослідження фертильності з латанопростен бунодом не проводили. Здатність впливати на фертильність може частково характеризуватися впливом кислоти латанопростової, спільного метаболіту як латанопростену буноду, так і латанопросту. Впливу кислоти латанопростової на фертильність у самців чи самок у дослідженнях на тваринах виявлено не було.

Токсикологія та/або фармакологія у тварин. У 9-місячному дослідженні токсикології вводили місцеві очні дози латанопростену буноду в одне око яванських макак: контроль (лише середовище), одна крапля 0,024 %, одна крапля 0,04 % і дві краплі 0,04 % на дозу, двічі на добу. Системний вплив еквівалентний 4,2-кратній, 7,9-кратній і 13,5-кратній клінічній дозі відповідно, на основі площі поверхні тіла (припускаючи 100 % абсорбцію). При мікроскопії легень через 9 місяців спостерігали плевральний/субплевральний хронічний фіброз/запалення в групах самців, що отримували дозу 0,04 %, при зростанні частоти і ступеня тяжкості у порівнянні з контролем. Легеневу токсичність у дозі 0,024 % не спостерігали.

Клінічні дослідження.

У клінічних дослідженнях тривалістю до 12 місяців за участі пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією з середнім внутрішньоочним тиском (ВОТ) на вихідному рівні 26,7 мм рт. ст. ефект Візулта (офтальмологічний розчин латанопростену буноду), 0,024 % для зниження ВОТ становив 7-9 мм рт. ст.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією.

Противоказання.

Відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Невідома.

Особливості застосування.

Пігментація. Візулта може викликати зміни з боку пігментованих тканин. При застосуванні аналогів простагландинів найбільш часто повідомлялося про такі зміни: підвищена пігментація райдужної оболонки та періорбітальної тканини (повіки).

Очікується, що пігментація збільшуватиметься стільки часу, скільки вводять офтальмологічний розчин латанопростену буноду. Зміна пігментації пояснюється збільшенням вмісту меланіну в меланоцитах, а не збільшенням кількості меланоцитів. Після припинення застосування Візулта пігментація райдужної оболонки, ймовірно, буде незворотною, тоді як пігментація періорбітальних тканин і зміни з боку вій, ймовірно, будуть оборотними у більшості пацієнтів. Пацієнтів, які отримують аналоги простагландину, включно з Візулта, слід інформувати про можливість підвищеної пігментації, включно з незворотними змінами. Довгострокові ефекти підвищеної пігментації не відомі.

Зміна кольору райдужної оболонки може бути непомітною від кількох місяців до кількох років. Зазвичай, коричнева пігментація навколо зіниці концентрично розповсюджується до периферії райдужної оболонки і уся райдужна оболонка або її частини можуть набути більш інтенсивного коричневого кольору. Лікування не впливає ні на невуси, ні на веснянки на райдужній оболонці. Хоча лікування Візулта у пацієнтів, у яких спостерігається помітно збільшена пігментація райдужної оболонки, можна продовжувати, ці пацієнти повинні проходити регулярне обстеження.

Зміни з боку вій. Візулта може поступово змінювати виї і пушкове волосся навколо ока, яке лікують. Ці зміни включають збільшену довжину, товщину і кількість вій або волосинок. Зміни з боку вій зазвичай оборотні після припинення лікування.

Пацієнтів слід інформувати про можливість змін з боку вій і пушкового волосся навколо ока, яке лікують, під час застосування Візулта. Ці зміни можуть призвести до невідповідності між очима у довжині, густоті, пігментації, кількості вій чи пушкового волосся та/або на пряму росту вій.

Внутрішньоочне запалення. Візулта слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з анамнезом внутрішньоочного запалення (запалення райдужної оболонки/увеїт) і зазвичай не слід застосовувати у пацієнтів з активним внутрішньоочним запаленням, оскільки це може призвести до загострення захворювання.

Макулярний набряк. Під час лікування аналогами простагландину повідомлялося про макулярний набряк, включно з кістозним макулярним набряком. Рекомендується з обережністю застосовувати Візулта пацієнтам з афакією, псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика, а також для лікування пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку.

Бактеріальний кератит. Повідомлялося про бактеріальний кератит, пов'язаний з використанням багатодозових контейнерів для офтальмологічних продуктів для місцевого



застосування. Ці контейнери випадково забруднювались пацієнтами, які в більшості випадків мали супутню хворобу рогівки чи порушення епітеліальної поверхні ока.

Застосування з іншими офтальмологічними лікарськими засобами. Якщо використовується більше одного офтальмологічного лікарського засобу для зовнішнього застосування, препарати слід вводити з інтервалом, що становить принаймні п'ять (5) хвилин між застосуваннями.

Поводження з ємкістю з лікарським засобом. При застосуванні лікарського засобу необхідно уникати контакту кінчика ємкості для дозування з оком, додатковими структурами, пальцями або будь-якою іншою поверхнею, з метою уникнення забруднення розчину поширеними бактеріями, що викликають інфекції ока. Використання заражених розчинів може призвести до серйозного ураження ока та подальшої втрати зору.

Застосування з контактними лінзами. Лікарський засіб містить бензалконію хлорид, який знебарвлює м'які контактні лінзи, тому необхідно уникати контакту з лінзами (зняти контактні лінзи перед використанням препарату і знову їх встановити через 15 хвилин після використання).

Коли слід звертатися за порадою до лікаря. При появі нового розладу з боку органів зору (наприклад, травма або інфекція), раптового зниження гостроти зору, офтальмологічної операції або появі будь-яких реакцій з боку органів зору, особливо кон'юнктивіт і реакція з боку повік, необхідно негайно звернутися до лікаря за консультацією щодо продовження застосування Візулта.

Застосування в осіб літнього віку. В цілому не спостерігалось клінічної різниці в ефективності та безпеці лікарського засобу між пацієнтами літнього віку та іншими дорослими пацієнтами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Резюме ризиків. Немає доступних даних щодо застосування Візулта під час вагітності для інформування про ризик, пов'язаний з лікарським засобом.

У кроликів латанопростен бунод викликав викидні, невиношування вагітності і ураження плоду. Показано, що латанопростен бунод має абортивні і тератогенні властивості при внутрішньовенному введенні (в/в) вагітним кроликам при експозиції, що у $\geq 0,28$ разів перевищує клінічну дозу. Дози ≥ 20 мкг/кг/доба (у 23 рази вище за клінічну дозу) призводили до 100 % ембріофетальної летальності. Структурні аномалії, які спостерігалися у плодів кроликів, включали аномалії великих судин і судин дуги аорти, куполоподібну голівку, скелетні аномалії груднини і хребців, гіперекстензію кінцівок і мальротацию, здуття живота і набряк. Латанопростен-бунод не був тератогенним у щурів при в/в введенні 150 мкг/кг/доба (у 87 разів вище за клінічну дозу).

Фоновий ризик значних вроджених дефектів і викидня для зазначеної популяції невідомий. Проте, фоновий ризик значних вроджених дефектів у загальній популяції в США становить від 2 до 4 %, а ризик викидня – від 15 до 20 % клінічно визнаних вагітностей.

Дані, отримані в ході досліджень на тваринах. Ембріофетальні дослідження проводили у вагітних кролів, яким щодня вводили латанопростен бунод шляхом внутрішньовенної ін'єкції з 7 по 19 день гестації з прицілом на період органогенезу. Діапазон введених доз становив від 0,24 до 80 мкг/кг/доба. Аборт ставався при дозах $\geq 0,24$ мкг/кг/доба латанопростену буноду (у 0,28 разів вище за клінічну дозу, на основі площі поверхні тіла, припускаючи 100 % поглинання). Ембріофетальна летальність (резорбція) була підвищена в групах лікування латанопростеном буноду, про що свідчить збільшення ранньої резорбції при дозах $\geq 0,24$ мкг/кг/доба і пізньої резорбції при дозах ≥ 6 мкг/кг/доба (приблизно у 7 разів вище за клінічну дозу). Жодні плоди у вагітних самоць кролів не виживали при дозах 20 мкг/кг/доба (у 23 рази



61

вище за клінічну дозу) або вище. У дозах $\geq 0,24$ мкг/кг/доба латанопростену буноду призводив до структурних відхилень (у 0,28 разів вище за клінічну дозу). До аномалій належать аномалії груднини, коарктація аорти з розширенням легеневого стовбура, ретроезофагеальна підключична артерія з відсутністю брахіоцефальної артерії, куполоподібна голівка, перерозгинання передньої кінцівки і мальротация задньої кінцівки, здуття черевної порожнини/набряк, відсутність/зрощування хвостових хребців.

Ембріофетальне дослідження проводили у вагітних щурів, яким щодня вводили латанопростену буноду шляхом внутрішньовенної ін'єкції з 7 по 17 день гестації з прицілом на період органогенезу. Діапазон введених доз становив від 150 до 1500 мкг/кг/доба. Токсична дія на організм матері чиниться на рівні 1500 мкг/кг/доба (у 870 разів вище за клінічну дозу, на основі площі поверхні тіла, припускаючи 100 % поглинання), про що свідчить зменшення приросту маси тіла матері. Ембріофетальна летальність (резорбція і загибель плоду) і структурні аномалії досягалися при дозах ≥ 300 мкг/кг/доба (у 174 рази вище за клінічну дозу). Вади розвитку включали аномалії груднини, куполоподібну голівку, перерозгинання передньої кінцівки і мальротацию задньої кінцівки, вертебральні аномалії і затримку осифікації кісток дистальних кінцівок. У цьому дослідженні встановлено рівень NOAEL у розмірі 150 мкг/кг/доба (у 87 разів вище за клінічну дозу).

Період годування груддю.

Резюме ризиків. Дані про присутність Візулта у молоці, вплив на грудних дітей або вплив на вироблення молока відсутні. Необхідно враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у Візулта, а також будь-які потенційні негативні ефекти Візулта на немовля, що знаходиться на грудному вигодовуванні.

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

Невідома. 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 – одна крапля в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) один раз на добу ввечері. Не застосовувати Візулта більше одного разу на добу, оскільки було показано, що більш часте введення аналогів простагландину може зменшити ефект зниження внутрішньоочного тиску.

Якщо планується застосовувати Візулта одночасно з іншими офтальмологічними лікарськими засобами для місцевого застосування для зниження внутрішньоочного тиску, вводити кожен лікарський засіб з інтервалом, що становить принаймні п'ять (5) хвилин.

Діти.

Застосування у дітей віком 16 років і молодше не рекомендоване через потенційні проблеми безпеки, пов'язані з підвищеною пігментацією після тривалого хронічного застосування.

Передозування.

Невідоме.

Побічні реакції.

З боку органів зору: пігментація, зміни з боку вій, внутрішньоочне запалення, макулярний набряк, бактеріальний кератит (Див. розділ «Особливості застосування»).



Оскільки клінічні дослідження проводяться за умов, що постійно змінюються, частота небажаних реакцій, що спостерігається в клінічному випробуванні одного лікарського засобу, не може бути порівняна безпосередньо з показниками клінічних досліджень іншого лікарського засобу та може відрізнятись від показників, що спостерігаються на практиці.

Візулта пройшов оцінку у 811 пацієнтів у 2 контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю до 12 місяців. Найбільш поширеними побічними реакціями з боку органів зору, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували терапію латанопростеном бунодом, були: гіперемія кон'юнктиви (6 %), подразнення очей (4 %), біль в очах (3 %) та біль у місці закапування (2 %). Приблизно 0,6 % пацієнтів припинили терапію через побічні реакції з боку органів зору, включаючи гіперемію очей, подразнення кон'юнктиви, подразнення очей, біль в очах, набряк кон'юнктиви, розфокусований зір, точковий кератит і відчуття стороннього тіла.

Містить бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення.

Термін придатності. 36 місяців для упаковки по 5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці;

24 місяці для упаковки по 2,5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці.

Після першого відкриття – зберігати не більше 8 тижнів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С.

Після першого відкриття - зберігати при температурі від 2 °С до 25 °С не більше 8 тижнів.

Захищати від світла.

Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. по 5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці;

по 2,5 мл у пляшці з крапельницею, по 1 пляшці з крапельницею у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бауш енд Ломб Інкорпорейтед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

8500 Хідден Рівер Парквей Тампа, FL 33637, Сполучені Штати Америки.

Дата останнього перегляду.

Людмила Федорівна
Григорівська
19.08.20