МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008174/10- 281218
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

**Латиссе**
наименование лекарственного препарата

капли для местного применения, 0,03%
лекарственная форма, дозировка

Аллерган Сейлс ЛЛС, США
наименование производителя, страна

Изменение № 3

281218

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

| СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ | НОВАЯ РЕДАКЦИЯ |
|---|---|
| **Фармакологические свойства**<br>**Фармакодинамика**<br>Биматопрост – структурный аналог простагландина. Точный механизм действия неизвестен, однако предполагается, что рост ресниц происходит за счет увеличения количества ресниц, а также увеличения продолжительности фазы роста волосяного фолликула или фазы роста ресниц.<br><br>**Фармакокинетика**<br>При инстилляции биматопроста в лекарственной форме капли для местного применения 0,03 % показано, что максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 10 минут после применения, а в течение 1,5 часов снижается до нижнего предела | **Фармакологические свойства**<br>**Фармакодинамика**<br>Биматопрост – структурный аналог простагландина. Точный механизм действия неизвестен, однако предполагается, что рост ресниц происходит за счет увеличения количества ресниц, а также увеличения продолжительности фазы роста волосяного фолликула или фазы роста ресниц.<br><br>*Канцерогенез, мутагенез, негативное влияние на фертильность*<br>*Канцерогенез*<br>Биматопрост не проявил канцерогенного воздействия в исследованиях на модельных мышах и крысах при пероральном введении через желудочный зонд в течение 104 недель при дозах до 2 мг/кг/день и 1 |

| | |
|---|---|
| определения (0,025 нг/мл). Средние значения максимальной концентрации ($C_{max}$) в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 7 и 14 день применения биматопроста были приблизительно одинаковыми (0,08 нг/мл и 0,09 нг*ч/мл, соответственно). Значимой системной кумуляции не отмечено.<br>Биматопрост умеренно распределяется в тканях организма с объемом распределения в равновесном состоянии - 0,67 л/кг. В плазме крови биматопрост содержится преимущественно в связанном с белками состоянии. В системном кровотоке в свободном виде находится только 12 % биматопроста.<br>Биматопрост достигает системного кровотока в основном в неизменном состоянии.<br>Затем происходит окисление, этилирование и глюкуронирование с образованием ряда метаболитов.<br>При внутривенном введении биматопроста в дозе 3,12 мг/кг 6 здоровым добровольцам $C_{max}$ препарата в плазме крови составила 12,2 нг/мл. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил около 45 минут. Общий клиренс биматопроста - 1,5 л/ч/кг. До 67 % активного вещества выводится почками, а 25 % - через желудочно-кишечный тракт. | мг/кг/день, соответственно (в 192 и 291 раз выше системного воздействия у человека после местного введения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерального введения в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на AUC уровней в крови.<br>*Мутагенез*<br>Биматопрост не был мутагенным или кластогенным в тесте Эймса, в тесте на клетках лимфомы мыши или в микроядерном тесте на мышах *in vivo*.<br>*Негативное влияние на фертильность*<br>Биматопрост не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность у самцов и самок крыс в дозах до 0,6 мг/кг/день (в 103 раза превышающих системное воздействие у человека при местном применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатеральном введении в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на AUC уровней в крови.<br>**Фармакокинетика**<br>При инстилляции биматопроста в лекарственной форме капли для местного применения 0,03 % показано, что максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 10 минут после применения, а в течение 1,5 часов снижается до нижнего предела определения (0,025 нг/мл). Средние значения максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 7 и 14 день применения биматопроста были приблизительно |

| | |
|---|---|
| | одинаковыми (0,08 нг/мл и 0,09 нг*ч/мл, соответственно). Значимой системной кумуляции не отмечено.<br>Биматопрост умеренно распределяется в тканях организма с объемом распределения в равновесном состоянии - 0,67 л/кг. В плазме крови биматопрост содержится преимущественно в связанном с белками состоянии. В системном кровотоке в свободном виде находится только 12 % биматопроста.<br>Биматопрост достигает системного кровотока в основном в неизменном состоянии.<br>Затем происходит окисление, этилирование и глюкуронирование с образованием ряда метаболитов.<br>При внутривенном введении биматопроста в дозе 3,12 мг/кг 6 здоровым добровольцам Cmax препарата в плазме крови составила 12,2 нг/мл. Период полувыведения (T1/2) составил около 45 минут. Общий клиренс биматопроста - 1,5 л/ч/кг. До 67 % активного вещества выводится почками, а 25 % - через желудочно-кишечный тракт. |
| **Противопоказания**<br>Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет, беременность, период кормления грудью. | **Противопоказания**<br>Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. |
| **Применение при беременности и в период лактации**<br>В исследованиях на животных при пероральном приеме биматопроста в дозе, которая в 33 - 97 раз превышала рекомендованную для местного применения, наблюдались выкидыши. При | **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**<br>Краткая информация по рискам<br>Адекватных контролируемых исследований препарата Латиссе (офтальмологический раствор биматопроста) 0,03% у беременных женщин не проводилось. Основываясь на |

| | |
|---|---|
| применении в дозе, в 41 раз превышающую терапевтическую, отмечались сокращение сроков вынашивания, увеличение частоты гибели плода, снижение массы тела новорожденных. Контролируемых исследований Латиссе у беременных женщин в лекарственной форме капли для местного применения 0,03 % не проводилось.<br>В исследованиях на животных было подтверждено проникновение биматопроста в грудное молоко. При назначении препарата в период лактации грудное вскармливание<br>рекомендуется прекратить. | постмаркетинговом опыте применения биматопроста риска увеличения возникновения серьезных врожденных дефектов или выкидышей не было обнаружено,<br>В исследованиях эмбриофетального развития введение биматопроста беременным мышам и крысам во время органогенеза приводило к абортам и ранним родам при пероральных дозах, превышающих по меньшей мере в 33 раза (мыши) или 94 раза (крысы) воздействие на человека после применения местного офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный один раз в день, основываясь на данных площади под кривой (AUC). Эти нежелательные эффекты не наблюдались при воздействии, превышающем в 2,6 раз (мыши) и в 47 раз (крысы) воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC.<br>В исследованиях пре/постнатального развития введение биматопроста беременным крысам в период начиная с органогенеза и до окончания периода грудного вскармливания приводило к уменьшению продолжительности гестации и снижению массы тела плода, повышению смертности плода и рожденных детенышей при пероральных дозах, превышающих, по меньшей мере, в 41 раз системное |

| | |
|---|---|
| | воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных площади под кривой (AUC). Не наблюдалось никаких побочных эффектов у потомства крыс при экспозициях, по оценке превышающих в 14 раз воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC.<br>Поскольку репродуктивные исследования у животных не всегда являются прогностическими для экстраполяции в отношении человека, препарат Латиссе 0,03% следует назначать во время беременности только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.<br><br>*Данные у животных*<br>В исследовании эмбриофетального развития у крыс аборты наблюдались у беременных крыс, которым вводили биматопрост перорально во время органогенеза в дозе 0,6 мг/кг/день (в 94 раза превышающей системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC. Максимальная доза, не |

| | |
|---|---|
| | вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL) для аборта составила 0,3 мг/кг/день (по расчетам в 47 раз превышает системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC). Отклонений не наблюдалось у плодов крыс при дозах до 0,6 мг/кг/день.<br>В исследовании эмбриофетального развития у мышей аборты и ранние роды наблюдались у беременных крыс, которым вводили биматопрост перорально во время органогенеза в дозах, превышающих или равных 0,3 мг/кг/день (в 33 раза превышающих системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок, основываясь на данных AUC. Доза NOAEL для аборта и ранних родов составила 0,1 мг/кг/день (по расчетам в 2,6 раз превышает системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC). Отклонения в развитии наблюдались у плодов мышей при дозах до 0,6 мг/кг/день (по расчетам в 72 раза превышает системное воздействие у человека после местного |

| | |
|---|---|
| | применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC).<br>В исследовании пре/постнатального развития пероральное введение биматопроста беременным крысам с 7-го дня беременности по 20-й день грудного вскармливания приводило к уменьшению продолжительности беременности, повышению частоты поздних резорбций, смертности плода и смертности новорожденного детеныша и снижению массы тела детеныша при дозах, превышающих или равных 0,3 мг/кг/день. Эти эффекты наблюдались при дозах, как минимум в 41 раз превышающих системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC). Доза NOAEL для постанатального развития и параметров созревания потомства составила 0,1 мг/кг/день (по расчетам в 41 раз превышает системное воздействие у человека после местного применения офтальмологического раствора биматопроста 0,03% на роговицу или билатерально в конъюнктивальный мешок один раз в день, основываясь на данных AUC).<br><br>**Период грудного вскармливания**<br>Краткая информация по рискам |

| | |
|---|---|
| | Не известно, может ли местное применение препарата Латиссе 0,03% привести к достаточной системной абсорбции для получения определяемых количеств в материнском молоке. В исследованиях у животных было показано, что биматопрост присутствует в грудном молоке у кормящих крыс при внутривенной дозе (например, 1 мг/кг) в концентрации, в 324 раза превышающей рекомендованную офтальмологическую дозу у человека (на основе мг/м$^2$), однако данные у животных при клинически значимых дозах отсутствуют.<br>Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья наряду с клинической необходимостью терапии препаратом Латиссе 0,03% для матери и любыми потенциальными неблагоприятными последствиями для грудного ребенка. |
| **Побочное действие**<br>Общие сведения о нежелательных реакциях при применении препарата были получены в ходе мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах с участием 278 взрослых пациентов, которые получали терапию исследуемым препаратом в течение 4 месяцев.<br>Зуд глаз, гиперемия конъюнктивы, гиперпигментация кожи век, раздражение глаз, синдром «сухого глаза», покраснение век. Перечисленные нежелательные реакции наблюдались менее | **Побочное действие**<br>Описаны следующие нежелательные реакции:<br>- Влияние на внутриглазное давление (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»);<br>- Пигментация радужной оболочки (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»);<br>- Пигментация кожи век (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»);<br>- Рост волос вне зоны лечения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»);<br>- Интраокулярное воспаление (см. раздел |

| | |
|---|---|
| чем в 4% случаев.<br>Частота встречаемости нежелательных явлений по данным пострегистрационного применения не может быть определена ввиду отсутствия сведений о размере популяции, в которой было отмечено развитие каждого из нежелательных явлений, а также спонтанного характера сообщений о нежелательных явлениях в этом периоде. Дополнительно в пострегистрационный период были получены сообщения о следующих нежелательных реакциях: ощущение жжения век, отечность конъюнктивы, раздражение век, отек век, зуд кожи век, гиперпигментация радужки, реакции гиперчувствительности (местные аллергические реакции), слезотечение, мадароз и трихорексис (временное выпадение ресниц от нескольких штук до целых участков и временная ломкость ресниц, соответственно), изменения кожи век и периорбитальной области, включая углубление складки века, пятнистую сыпь или эритематозные высыпания, обесцвечивание кожи (периорбитальное), затуманивание зрения. | «Особые указания и меры предосторожности при применении»);<br>- Макулярный отек (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»»)<br>- Повышенная чувствительность к компонентам препарата (см. раздел «Противопоказания»)<br><br>Общие сведения о нежелательных реакциях при применении препарата были получены в ходе мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах с участием 278 взрослых пациентов, которые получали терапию исследуемым препаратом в течение 4 месяцев.<br>Зуд глаз, гиперемия конъюнктивы, гиперпигментация кожи век, раздражение глаз, синдром «сухого глаза», покраснение век. Перечисленные нежелательные реакции наблюдались менее чем в 4% случаев.<br>Дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые в опыте клинического применения, включают ощущение инородного тела в глазу, аномалию роста волос и гиперпигментацию радужной оболочки.<br>Частота встречаемости нежелательных явлений по данным пострегистрационного применения не может быть определена ввиду отсутствия сведений о размере популяции, в которой было отмечено развитие каждой из нежелательных реакций, а также спонтанного характера сообщений о нежелательных |

| | |
|---|---|
| | реакциях в этом периоде. Дополнительно в пострегистрационный период были получены сообщения о следующих нежелательных реакциях: сухость кожи век и/или периокулярной области, ощущение жжения век, отечность конъюнктивы, раздражение век, отек век, зуд кожи век, гиперпигментация радужки, реакции гиперчувствительности (местные аллергические реакции), слезотечение, мадароз и трихорексис (временное выпадение ресниц от нескольких штук до целых участков и временная ломкость ресниц, соответственно), изменения кожи век и периорбитальной области, включая углубление складки века, пятнистую сыпь или эритематозные высыпания, обесцвечивание кожи (периорбитальное), затуманивание зрения. |
| **Особые указания**<br><Эффект от лечения… день.> | **Особые указания и меры предосторожности при применении**<br><Эффект от лечения… день.> |

Менеджер регуляторного отдела
ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Егорова В.Р.