

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1 НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Литэгра, 50 мг/мл, капли глазные

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лифитеграст.

1 мл препарата содержит 50 мг лифитеграста.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный, слегка желтоватый раствор.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Литэгра показан к применению у взрослых для устранения симптомов сухого кератоконъюнктивита («синдром «сухого глаза») различной степени тяжести, особенно в случаях, когда применение слезозаменительной терапии оказалось не эффективным.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По 1 капле 2 раза в сутки в оба глаза (утром и вечером с интервалом в 12 часов).

При пропуске дозы лечение продолжают по обычной схеме.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Не отмечается каких-либо различий в безопасности и эффективности применения препарата у пациентов пожилого и молодого возраста.

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Литэгра у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Литэгра предназначен для местного офтальмологического применения.

Препарат Литэгра вводится путем инстилляций в конъюнктивальный мешок глаза.

С целью снижения возможного системного эффекта препарата сразу после закапывания каждой капли рекомендуется применение носослезной окклюзии в течение 1 минуты. Эту процедуру необходимо выполнять непосредственно после закапывания капель.

Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы и установить их не раньше, чем через 15 минут после закапывания капель.

Если препарат планируется применять в составе комплексной терапии с другими глазными каплями, интервал между инстилляциями должен составлять не менее 5 минут.

Продолжительность лечения препаратом Литэгра определяется лечащим врачом.

Во флаконе содержится в среднем 115 капель препарата Литэгра. Данное количество рассчитано примерно на 4 недели терапии.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к лифитеграсу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Благодаря специально разработанному механизму флакона, раствор остается стерильным в течение всего периода применения препарата (30 дней) после первого вскрытия, при этом не содержит консервантов. Мультидозатор флакона обеспечивает точность дозирования и удобство применения препарата.

Необходимо следить за тем, чтобы кончик капельницы флакона во время применения не касался каких-либо поверхностей или глаза, чтобы избежать загрязнения капельного устройства или травмы глаза.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие лифитеграса с другими лекарственными препаратами не изучено.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении лифитеграста у беременных женщин, позволяющие судить о каких-либо рисках, связанных с применением препарата, отсутствуют. Внутривенное введение лифитеграста беременным крысам, начиная с периода, предшествующего спариванию, и заканчивая 17-м днем беременности, не вызывало тератогенного эффекта при клинически значимом системном воздействии.

При ежедневном внутривенном введении препарата с 7-го по 19-й день беременности в минимальной исследуемой дозе 3 мг/кг/сут (в 400 раз превышающей содержание вещества в плазме крови человека при рекомендуемой офтальмологической дозе для человека, исходя из уровня площади под кривой у кроликов наблюдалось увеличение частоты случаев омфалоцеле.

Поскольку системное воздействие лифитеграста на организм человека после закапывания лифитеграста в глаза при применении рекомендуемой дозы глазных капель для человека невелико, применимость результатов исследований на животных к рискам применения лифитеграста у человека во время беременности остается спорной.

Препарат Литэгра при беременности следует назначать в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Данные о том, что лифитеграст или его метаболиты могут проникать в грудное молоко, воздействовать на ребенка, находящегося на грудном вскармливании или влиять на выработку грудного молока, отсутствуют. Препарат Литэгра при грудном вскармливании следует назначать в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Фертильность

Лифитеграст, вводимый внутривенно в дозе до 30 мг/кг/сут. (что в 5 400 раз превышает содержание вещества в плазме крови человека при рекомендуемой офтальмологической дозе для человека офтальмологического раствора лифитеграста 5%), не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию самцов и самок крыс, получавших препарат.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Литэгра может вызвать временное затуманивание зрения, как и другие офтальмологические лекарственные препараты, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме профиля безопасности

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс (СОК)	Частота и встречаемость	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Головная боль
Нарушения со стороны органов зрения	Частота неизвестна	Снижение остроты зрения, нечеткость зрения, гиперемия конъюнктивы, повышенное слезотечение, выделения из глаз, зуд в глазах
	Редко	Раздражение глаз, дискомфорт в глазах
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Синусит
Желудочно-кишечные нарушения	Редко	Дисгевзия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Редко	Местное раздражение

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам

рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru,

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

В настоящее время случаи передозировки не зарегистрированы.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; другие средства, применяемые в офтальмологии.

Код АТХ: S01XA25

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Молекула межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) гиперэкспрессирована в тканях роговицы и конъюнктивы при «синдроме «сухого глаза». Взаимодействие функционального лимфоцитарного антигена 1 типа (lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)), относящегося к интегринам, и молекулы межклеточной адгезии 1 типа может способствовать формированию иммунологического синапса (контакта), приводящего к активации Т-клеток и их миграции в ткани-мишени. Лифитеграст является антагонистом функционального лимфоцитарного антигена 1 типа (LFA-1). Лифитеграст связывается с функциональным лимфоцитарным антигеном 1 типа, белком клеточной поверхности лейкоцитов, относящимся к интегринам, и блокирует взаимодействие функционального лимфоцитарного антигена 1 типа (LFA-1) с молекулой межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1).

Точный механизм действия лифитеграста не известен. Исследования *in vitro* показали, что лифитеграст может ингибировать адгезию Т-клеток к молекулам межклеточной адгезии 1 типа в линии Т-клеток человека, а также может ингибировать секрецию воспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови человека.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность применения лифитеграста для лечения «синдрома «сухого глаза» были оценены у 1181 пациента (из которых 1067 пациентов получили хотя бы одну дозу 5% раствора лифитеграста) в рамках четырех 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований. Пациенты были рандомизированы в группы для получения лифитеграста или плацебо в соотношении 1:1 и получали препарат два раза в сутки. Применение препаратов искусственной слезы во время проведения исследований не допускалось. Средний возраст пациентов составил 59 лет (возрастной диапазон: от 19 до 97 лет). Большинство пациентов были женщины (76%).

Критериями включения в исследования были результаты диагностических тестов (окрашивание роговицы флюоресцеином и тест Ширмера), оценка симптомов «синдрома «сухого глаза» по шкале сухости глаз (Eye Dryness Score, EDS) и шкале зрительного дискомфорта (Ocular Discomfort Score, ODS) на исходном уровне.

Влияние на симптомы «синдрома «сухого глаза»

Оценка выраженности сухости глаз выполнялась пациентами с использованием шкалы сухости глаз (Eye Dryness Score, EDS) - визуально-аналоговой шкалы, (где 0 – отсутствие дискомфорта, 100 – максимальный дискомфорт) во время каждого визита в ходе исследования. Средний исходный уровень сухости глаз составлял от 40 до 70. Во всех исследованиях на 42-й и 84-й день наблюдалось более значительное снижение индекса при применении лифитеграста (таблица 1) по сравнению с группой плацебо.

Таблица 1. Среднее значение изменения от исходного уровня и разница между группами лечения (лифитеграст/плацебо) по шкале сухости глаз в рамках 12-недельных клинических исследований у пациентов с «синдромом «сухого глаза».

Исследование 1				Исследование 2			
Визит	Плацебо (N = 58)	Лифитеграст (N = 58)	Разница ^[1] (95% ДИ)	Визит	Плацебо (N = 295)	Лифитеграст (N = 293)	Разница ^[1] (95% ДИ)
День 0	51,8 (23,55)	51,6 (24,69)		День 0	41,6 (29,69)	40,2 (28,64)	
День 14	-3,9 (25,46)	-8,9 (21,72)	-5,1 (-13,1, 3,0)	День 14	-7,5 (29,01)	-6,7 (27,36)	0,1 (-3,9, 4,1)
День 42	-7,9 (19,60)	-17,3 (24,96)	-9,4 (-17,0, -1,9)	День 42	-9,1 (90,03)	-12,6 (30,71)	-4,2 (-8,5, 0,0)
День 84	-7,2 (25,29)	-14,4 (25,36)	-7,3 (-16,1, 1,4)	День 84	-11,2 (28,78)	-15,2 (31,48)	-4,7 (-8,9, -0,4)
Исследование 3				Исследование 4			
Визит	Плацебо (N = 360)	Лифитеграст (N = 358)	Разница ^[1] (95% ДИ)	Визит	Плацебо (N = 356)	Лифитеграст (N = 355)	Разница ^[1] (95% ДИ)
День 0	69,2 (16,76)	69,7 (16,95)		День 0	69,0 (17,08)	68,3 (16,88)	
День 14	-13,1 (24,04)	-19,7 (26,49)	-6,4 (-10,0, 2,8)	День 14	-14,9 (22,35)	-22,7 (25,41)	-8,0 (-11,4, -4,5)
День 42	-18,2 (26,51)	-28,3 (27,69)	-10,0 (-13,8, -6,1)	День 42	-23,7 (25,98)	-33,0 (27,46)	-9,6 (-13,4, -5,8)
День 84	-22,8 (28,60)	-35,3 (28,40)	-12,3 (-16,4, 8,3)	День 84	-30,5 (28,03)	-37,7 (28,91)	-7,5 (-11,6, -3,5)

^[1] На основе модели ANCOVA (ковариационного анализа), скорректированной с учетом исходных значений в исследовании 1, и модели ANCOVA (ковариационного анализа), скорректированной с учетом исходных значений и факторов стратификации для рандомизации в исследованиях 2–4. В анализ были включены все рандомизированные и получавшие лечение пациенты, а отсутствующие данные были вычислены по последним доступным данным. В исследовании 1 из анализа был исключен один пациент, получавший лифитеграст, для которого не было определено исходное значение.

Влияние на признаки «синдрома «сухого глаза»

Степень окрашивания роговицы флюоресцеином по шкале ICSS (inferior corneal staining score) (0 – отсутствие окрашивания, 1 – малочисленные/редкие точечные изменения, 2 – обособленные и поддающиеся подсчету изменения, 3 – изменения, слишком многочисленные для подсчета, но не коалесцирующие, 4 – коалесцирующие) регистрировали во время каждого визита в рамках исследования. Средний исходный уровень по шкале ICSS составлял примерно 1,8 в исследованиях 1 и 2, а в исследованиях 3 и 4 – данный уровень составлял 2,4. На 84-й день в трех из четырех исследований наблюдалось более значительное снижение индекса ICSS

при применении лифитеграста по сравнению с группой плацебо (таблица 2). Таким образом, применение лифитеграста привело к уменьшению признаков и выраженности симптомов «синдрома «сухого глаза» по сравнению с группами плацебо.

Таблица 2. Среднее значение (стандартное отклонение) изменения от исходного уровня и разница между группами лечения (лифитеграст/плацебо) по шкале оценки окрашивания роговицы в рамках 12-недельных исследований у пациентов с «синдромом «сухого глаза»

Исследование 1				Исследование 2			
Визит	Плацебо (N = 58)	Лифитеграст (N = 58)	Разница ^[1] (95% ДИ)	Визит	Плацебо (N = 295)	Лифитеграст (N = 293)	Разница ^[1] (95% ДИ)
День 0	1,65 (0,513)	1,77 (0,515)		День 0	1,81 (0,599)	1,84 (0,597)	
День 14	0,24 (0,709)	0,06 (0,522)	-0,14 (-0,36, 0,08)	День 14	0,08 (0,771)	0,04 (0,734)	-0,03 (-0,14, 0,08)
День 42	0,19 (0,694)	0,08 (0,591)	-0,05 (-0,28, 0,17)	День 42	-0,02 (0,893)	-0,14 (0,861)	-0,10 (-0,23, 0,02)
День 84	0,38 (0,785)	0,04 (0,745)	-0,25 (-0,50, -0,00)	День 84	0,17 (0,819)	-0,07 (0,868)	-0,23 (0,36, 0,10)
Исследование 3				Исследование 4			
Визит	Плацебо (N = 360)	Лифитеграст (N = 358)	Разница ^[1] (95% ДИ)	Визит	Плацебо (N = 356)	Лифитеграст (N = 355)	Разница ^[1] (95% ДИ)
День 0	2,40 (0,722)	2,39 (0,763)		День 0	2,46 (0,746)	2,46 (0,681)	
День 14	-0,48 (0,796)	-0,48 (0,802)	-0,00 (-0,11, 0,11)	День 14	-0,44 (0,775)	-0,49 (0,914)	-0,05 (-0,17, 0,07)
День 42	-0,60 (0,899)	-0,69 (0,918)	-0,09 (-0,22, 0,04)	День 42	-0,66 (0,927)	-0,69 (0,941)	-0,03 (-0,16, 0,10)
День 84	-0,71 (0,943)	-0,73 (0,926)	-0,03 (-0,16, 0,10)	День 84	-0,63 (0,911)	-0,80 (0,939)	-0,17 (-0,30, -0,03)

^[1] На основе модели ANCOVA (ковариационного анализа), скорректированной с учетом исходных значений в исследовании 1, и модели ANCOVA (ковариационного анализа), скорректированной с учетом исходных значений и факторов стратификации для рандомизации в исследованиях 2–4.

В анализ были включены все рандомизированные и получавшие лечение пациенты, а отсутствующие данные были вычислены по последним доступным данным. В исследовании 2 из анализа был исключен один пациент, получавший несущую среду, для которого не был указан исследуемый глаз.

5.2 Фармакокинетические свойства

В подгруппе пациентов с «синдромом «сухого глаза» (n=47), включенных в клиническое исследование III фазы, в котором оценивались фармакокинетические параметры лифитеграста, были измерены его концентрации в плазме крови до приема очередной дозы (остаточные концентрации) через 180 и 360 дней наружного применения 5% офтальмологического раствора лифитеграста (по 1 капле два раза в сутки). В общей сложности у 9 из 47 пациентов (19%) остаточная концентрация препарата лифитеграста в плазме крови составляла около 0,5 нг/мл, что является нижним пределом количественного определения. Концентрации лифитеграста в

плазме крови, которые могли быть оценены количественно, варьировали от 0,55 нг/мл до 3,74 нг/мл.

5.3 Данные доклинической безопасности

Мутагенность

Лифитеграст не проявлял мутагенной активности в тесте Эймса *in vitro*. Лифитеграст не проявлял кластогенной активности в микроядерном тесте на мышах *in vivo*. В анализе хромосомных aberrаций *in vitro* с использованием клеток млекопитающих (клетки яичника китайского хомячка) лифитеграст был положительным в самой высокой из исследуемых концентраций без метаболической активации.

Канцерогенность

Исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала лифитеграста не проводились.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Динатрия фосфат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлороводородная кислота (для коррекции pH)

Вода очищенная

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия хранить 30 дней.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Капли глазные, 50 мг/мл.

По 5 мл препарата во флаконе из полиэтилена высокой плотности, укупоренном дозирующим капельным устройством системы 3К с аппликатором и защитным колпачком. Один флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с наклейками для контроля первого вскрытия.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о., Свилно 20, 51000 Риека, Хорватия.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЯДРАН»

Адрес: 119330, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 7

Телефон: +7 (499) 143 33 71, +7 (495) 970 18 82

Электронная почта: PharmNadzor@jgl.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.jadran.ru>

Республика Беларусь

АО «JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.», Хорватия, действующее через Представительство акционерного общества «JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.» (Республика Хорватия) в Республике Беларусь

Адрес: 220062, г. Минск, пр. Победителей, д.104, помещение 6

Телефон: + 375 29 166 71 25

Электронная почта: Elena.Yartseva@jglpharma.com

Республика Казахстан

ТОО «JADRAN Kazakhstan» (ЯДРАН Казахстан)

Адрес: 050040, г. Алматы, ул. Маркова, дом 61/1, н.п. 122

Телефон: +7 (727) 313 20 51

Электронная почта: Regulatory-KZ@jgl.ru

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9 ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Литэгра, капли глазные, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.