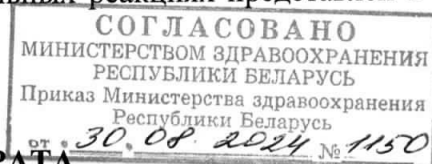


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

9834 - 2023

▼ Данный 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

Рокланда 50 мкг/мл + 200 мкг/мл капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В 1 мл капель глазных содержится: латанопрост 50 мкг и нетарсудил 200 мкг (в виде нетарсудила мезилата).

Вспомогательные вещества с известным эффектом

В 1 мл раствора содержится 200 мкг бензалкония хлорида.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Рокланда показан для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых пациентов с первичной открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией, у которых монотерапия простагландином или нетарсудилом не обеспечивает достаточного снижения ВГД.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Рокланда должен инициировать только врач-офтальмолог или медицинский работник, имеющий квалификацию в области офтальмологии.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет одну каплю в пораженный глаз (глаза) один раз в день вечером. Пациентам не следует закапывать более одной капли в пораженный глаз (глаза) каждый день.

Если пропущена одна доза, лечение следует продолжить закапыванием следующей дозы вечером.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рокланда у детей в возрасте до 18 лет не установлены из-за отсутствия данных.

Способ применения

Для офтальмологического использования.

Данные о потенциальных взаимодействиях, характерных для комбинации латанопрост + нетарсудил, описаны в разделе 4.8. Если препарат латанопрост + нетарсудил применяется одновременно с другими офтальмологическими препаратами для местного применения, каждое лекарственное средство следует вводить с интервалом не менее пяти минут. Нетарсудил обладает сосудорасширяющим свойством, в связи с чем другие глазные капли следует закапывать перед глазными каплями Рокланда. Глазные мази следует применять в последнюю очередь.

Перед закапыванием в глаз (глаза) препарата Рокланда следует снять контактные линзы и затем их снова можно надеть через 15 минут после закапывания препарата (см. раздел 4.4). Как и в случае с любыми другими глазными каплями, для уменьшения возможной системной абсорбции рекомендуется сдавить слезный мешок у медиального угла глазной щели (окклюзия слезной точки) в течение одной минуты. Это следует делать сразу же после закапывания каждой капли.

Кончик дозирующей капельницы не должен соприкасаться с глазом, окружающими тканями, пальцами или любой другой поверхностью во избежание загрязнения раствора. Использование загрязненных растворов может привести к серьезному повреждению глаза и последующей потере зрения.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пигментация радужки

Латанопрост может постепенно изменять цвет глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужной оболочке. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о возможности необратимого изменения цвета глаз. У пациентов, применяющих капли для лечения только одного глаза, возможно развитие необратимой гетерохромии.

Повышенная пигментация радужной оболочки не имеет отрицательных клинических последствий, и лечение препаратами, содержащими латанопрост, можно продолжать, даже если пигментация радужной оболочки сохраняется. Тем не менее, пациенты должны находиться под регулярным наблюдением, и, если этого требует клиническая ситуация, лечение препаратами, содержащими латанопрост, может быть прекращено.

Герпетический кератит

Лекарственные препараты, содержащие латанопрост, следует применять с осторожностью у пациентов с герпетическим кератитом в анамнезе и избегать их применения у пациентов с острым кератитом, вызванным вирусом простого герпеса, и у пациентов с рецидивирующим герпетическим кератитом в анамнезе, в особенности, ассоциированным с применением аналогов простагландина.

Риск макулярного отека

Сообщения о макулярном отеке при применении лекарственных препаратов, содержащих латанопрост, были зарегистрированы в основном у пациентов с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или с интраокулярными линзами в передней камере, а также у пациентов с известными факторами риска кистозного макулярного отека (такими как диабетическая ретинопатия и окклюзия вен сетчатки). Лекарственные препараты, содержащие латанопрост, следует применять с осторожностью у пациентов с афакией, у лиц с псевдофакией и разрывом задней или передней капсулы хрусталика, а также у пациентов с известными факторами риска кистозного макулярного отека.

Риск ирита / увеита

У пациентов с известными предрасполагающими факторами риска развития ирита/увеита лекарственные препараты, содержащие латанопрост, следует применять с осторожностью.

Обострение бронхиальной астмы

Опыт применения латанопроста у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ограничен, но в пострегистрационном периоде сообщалось о нескольких случаях обострения бронхиальной астмы и/или диспноэ. Поэтому пациентам с бронхиальной астмой препарат латанопрост + нетарсурдил следует назначать с осторожностью до тех пор, пока не будет получен достаточный опыт применения этого комбинированного препарата.

Изменение цвета периорбитальной кожи

При лечении лекарственными препаратами, содержащими латанопрост, наблюдалось изменение цвета кожи в периорбитальной области, причем большинство случаев наблюдалось у японских пациентов. Имеющийся на сегодняшний день опыт показывает, что изменение цвета кожи в периорбитальной области не является постоянным и в некоторых случаях обратимо при продолжении лечения латанопростом.

Изменения ресниц

Лечение лекарственными препаратами, содержащими латанопрост, может привести к постепенному изменению ресниц и пушковых волос в области глаза, подвергаемого лечению, и окружающих областей; эти изменения включают увеличение длины, толщины, пигментации, количества ресниц или волос и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц обратимы после прекращения лечения.

Содержание бензалкония хлорида

Данный лекарственный препарат содержит бензалкония хлорид.

Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает раздражение глаз, симптомы сухости глаз, может повреждать слезную пленку и поверхность роговицы, а также обесцвечивать мягкие контактные линзы. Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с синдромом сухого глаза и у пациентов, у которых возможно повреждение роговицы.

Пациенты должны находиться под наблюдением в случае длительного применения препарата.

Эффективность препарата Рокланда не изучалась более 12 месяцев.

Дети

Данные отсутствуют.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Исследования взаимодействия *in vitro* показали, что при одновременном использовании глазных капель, содержащих тимеросал с латанопростом + нетарсудилом может происходить преципитация. Поэтому следует закапывать прочие глазные капли с интервалом не менее пяти минут (см. раздел 4.2).

Исследования *in vitro* показали, что нетарсудил может ингибировать изоферменты CYP450 в роговице, однако до настоящего времени не наблюдалось клинических признаков местного фармакокинетического взаимодействия.

Сообщалось о парадоксальном повышении ВГД после одновременного офтальмологического введения двух аналогов простагландина. Таким образом, использование двух или более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении комбинации латанопрост + нетарсудил у беременных в настоящее время отсутствуют или ограничены.

Никаких эффектов во время беременности не ожидается, поскольку системное воздействие нетарсудила незначительно (см. раздел 5.2). В исследованиях на животных при внутривенном введении нетарсудила не было выявлено прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении репродуктивной токсичности при клинически значимом воздействии (см. раздел 5.3).

Латанопрост оказывает потенциально вредное фармакологическое действие на течение беременности, развитие плода и новорожденного (см. раздел 5.3).

Поэтому препарат латанопрост + нетарсудил не следует применять во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли нетарсудил или его метаболиты с грудным молоком. Тем не менее, несмотря на то, что воздействия на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поскольку ожидается, что системное воздействие

нетарсудила на кормящих грудью женщин будет незначительным, соответствующие клинические данные отсутствуют (см. раздел 5.2). Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии препаратом Рокланда с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Данных о влиянии нетарсудила на мужскую или женскую фертильность нет. Однако каких-либо эффектов не ожидается, поскольку системное воздействие нетарсудила незначительно (см. раздел 5.2). В исследованиях на животных не было обнаружено воздействие латанопроста на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Рокланда оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Если при закапывании возникает преходящая нечеткость зрения, пациенту следует подождать, пока зрение полностью восстановится, прежде чем управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны глаз является гиперемия конъюнктивы, о которой сообщалось у 46% пациентов. Другими зарегистрированными нежелательными реакциями со стороны глаз являются боль в месте закапывания (14%), мутовчатая кератопатия роговицы (12%) и зуд в глазах (7%). Большинство нежелательных реакций, о которых сообщалось в клинических исследованиях с использованием препарата Рокланда, отмечались со стороны глаз и были легкой или умеренной степени тяжести. По данным клинических исследований гиперемия конъюнктивы, о которой сообщалось примерно у 46% пациентов, привела к прекращению лечения у 4,9% пациентов.

Перечень нежелательных реакций представлен в виде таблицы.

О следующих нежелательных реакциях сообщалось при применении комбинации латанопрост + нетарсудил один раз в сутки, а также во время клинических исследований и пострегистрационного наблюдения при применении монотерапии латанопростом и нетарсудилом. Нежелательные реакции представлены в соответствии с классами системы

органов согласно классификации MedDRA. В рамках каждого класса систем органов нежелательные реакции классифицируются по частоте в соответствии со следующей конвенцией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), не известно (невозможно оценить из имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Редко	герпетический кератит ²
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	головная боль, непроизвольные сокращения мышц, головокружение, дефект поля зрения ³
Нарушение со стороны органа зрения	Очень часто	гиперемия конъюнктивы ¹ , мутовчатая кератопатия роговицы ¹ , боль в месте закапывания, гиперпигментация радужной оболочки ² , изменения ресниц и пушковых волос века (удлинение, утолщение, пигментация и увеличение количества ресниц) ²
	Часто	конъюнктивальное кровоизлияние, помутнение зрения, повышенное слезотечение, эритема век, зуд глаз, раздражение глаз, снижение остроты зрения, отек век, точечный кератит, поражение роговицы, отек конъюнктивы, аллергический конъюнктивит,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		ощущение боли в глазах, синдром сухого глаза, ощущение инородного тела в глазах, образование корок на краях век, блефарит, эритема в месте закапывания, дискомфорт в месте закапывания, присутствие окрашивания роговицы витальным красителем
	Нечасто	зуд век, нарушение конъюнктивы, помутнение роговицы, выделения из глаз, отложения в роговице, конъюнктивит, приобретенный дакриостеноз, воспаление глаз, парестезии глаз, фолликулы конъюнктивы, отек глаз, дисфункция мейбомиевых желез, пигментация роговицы, диплопия, неинфекционный конъюнктивит, аномальное ощущение в глазах, кератит, нарушение рефракции, клеточная опалесценция в передней камере глаза, раздражение конъюнктивы, повышение внутриглазного давления, сыпь на коже век,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		сухость кожи век, рост ресниц, нарушение слезоотделения, ирит, нарушение зрения, дистрофия роговицы, сухость в месте закапывания, зуд в месте закапывания, реакция в месте закапывания, осложнение со стороны глаз, связанное с устройством введения препарата, усталость, парестезия в месте инстилляций, макулярный отек, включая кистозный макулярный отек², увеит², гиперемия глаз, диабетическая ретинопатия³, аллергические проявления в области глаз³, ощущение дискомфорта в глазах, местная кожная реакция на веках³, эктропион³, помутнение хрусталика³, астигматизм³, эписклеральная гиперемия³, гало-эффект³, воспаление передней камеры³, слепота³, конъюнктивохалазис, экзема век³, глаукома³, спайки радужной оболочки³,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		выпячивание радужной оболочки ³ , глазная гипертензия ³ , раздражение в месте закапывания ³ , стеклянный взгляд ³ , отек в месте закапывания ³ , конъюнктивальное окрашивание ³ , увеличение соотношения диаметров экскавации к диску зрительного нерва ³ , мадароз ³ , пигментация век, нарушение зрения, кровоизлияние в сетчатку, светобоязнь
	Редко	отек роговицы ² , эрозия роговицы ² , периорбитальный отек ² , трихиаз ² , дистихиаз ² , киста радужной оболочки ² , локализованная кожная реакция на веках ² , потемнение пальпебральной кожи век ² , псевдопемфигиод конъюнктивы глаза ²
	Очень редко	периорбитальные изменения и изменения век, приводящие к углублению бороздки века ²
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	стенокардия ² , пальпитация ²
	Очень редко	нестабильная стенокардия ²
	Нечасто	носовое кровотечение,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		заложенность носа, носовой дискомфорт ³ , риналгия ³ бронхиальная астма ² , диспноэ ²
	Редко	обострение бронхиальной астмы ²
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	контактный дерматит
	Нечасто	лихенификация, сухая кожа, эритема, кожное заболевание, аллергический дерматит ³ , петехии, экзема
	Редко	зуд ²
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	боль в челюсти, миалгия ² , артралгия ² , полихондрит ³ , мышечная слабость, синдром Шегрена
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	боль в грудной клетке ²
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	раздражение ³

¹ Дополнительную информацию см. в описании отдельных нежелательных реакций

² Дополнительная нежелательная реакция, наблюдаемая при монотерапии латанопростом

³ Дополнительная нежелательная реакция, наблюдаемая при монотерапии нетарсудилом

Описание отдельных нежелательных реакций

Конъюнктивальная гиперемия

В клинических исследованиях гиперемия конъюнктивы была наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с применением комбинации латанопрост + нетарсудил, обусловленной сосудорасширяющим эффектом лекарственных препаратов класса ингибиторов Rho-киназы. Гиперемия конъюнктивы обычно была спорадической и легкой степени тяжести. Однако также отмечалась относительно небольшая доля пациентов с умеренной или тяжелой гиперемией, которые прекратили лечение из-за этой нежелательной реакции (5,0% в клинических исследованиях 3-й фазы).

Мутовчатая кератопатия роговицы

В контролируемых клинических исследованиях 3-й фазы мутовчатая кератопатия роговицы наблюдалась примерно у 13% пациентов. У пациентов, получавших латанопрост + нетарсудил, мутовчатая роговица впервые была отмечена через 4 недели ежедневного применения. Эта реакция не привела у пациентов к каким-либо выраженным зрительно-функциональным изменениям. Большинство случаев мутовчатой кератопатии роговицы были обратимыми после прекращения лечения. Мутовчатая кератопатия была выше в определенных подгруппах населения: у пожилых пациентов (≥ 65 лет) по сравнению с пациентами среднего возраста (18,8 против 11,5%); у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола (18,8 против 13,0%) и у пациентов белой расы по сравнению с пациентами других рас (21,7 против 2,5%).

Пигментация радужки

Препарат Рокланда содержит латанопрост, аналог простагландина F2 α . Большинство нежелательных реакций, связанных с применением латанопроста, носят офтальмологический характер. В 5-летнем исследовании безопасности латанопроста у 33% пациентов отмечено развитие пигментация радужной оболочки (раздел 4.4).

Это изменение цвета глаз преимущественно наблюдалось у пациентов со смешанной окраской радужной оболочки, такой как, сине-коричневой, серо-коричневой, желто-коричневой и зелено-коричневой. В исследованиях латанопроста появление изменений пигментации радужки обычно наступало в течение первых 8 месяцев лечения, реже – в течение второго или третьего года, и не наблюдалось после четвертого года лечения. Скорость прогрессирования пигментации радужной оболочки со временем уменьшается и остается стабильной в течение пяти лет. Эффект повышенной пигментации после пяти лет не оценивался. Изменение цвета радужной оболочки в большинстве случаев незначительно и часто не наблюдается клинически. Заболеваемость у пациентов с радужной оболочкой разного цвета колеблется от 7 до 85%, при этом наиболее часто встречается у пациентов с

желто-коричневым цветом глаз. У пациентов с однородным голубым (синим) оттенком цвета глаз указанное изменение не наблюдалось, а у пациентов с однородным серым, зеленым или карим оттенком глаз данное изменение наблюдалось очень редко.

Изменение цвета глаз обусловлено повышенным содержанием меланина в стромальных меланоцитах радужной оболочки, а не увеличением количества самих меланоцитов. Как правило, коричневая пигментация вокруг зрачка распространяется концентрически на периферию радужки пораженных глаз, при этом вся радужная оболочка или ее части могут приобретать более коричневый оттенок. Дальнейшего увеличения коричневого пигмента радужки после прекращения лечения не наблюдалось. До настоящего времени этот эффект не приводил к развитию каких-либо симптомов или патологических изменений в рамках клинических исследований.

Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки. Накопление пигмента в трабекулярной сети или передней камере глаза в клинических исследованиях не наблюдалось.

Особые группы населения

Пациенты пожилого возраста

За исключением мутовчатой роговицы (см. выше) различий в профиле безопасности комбинации латанопрост + нетарсудил у пациентов в возрасте <65 или ≥65 лет не наблюдалось.

Дети

Данные отсутствуют.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Факс: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Было показано, что системное воздействие нетарсудилового компонента комбинации латанопрост + нетарсудил после местного применения в глаза незначительно.

Помимо раздражения глаз и гиперемии конъюнктивы, другие побочные эффекты со стороны глаз при передозировке латанопроста неизвестны.

При случайном проглатывании латанопроста следующая информация может оказаться полезной: один флакон содержит 125 мкг латанопроста. Более 90% метаболизируется при первом прохождении через печень. Внутривенная инфузия 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала никаких симптомов, но доза 5,5-10 мкг/кг вызывала тошноту, боль в животе, головокружение, утомляемость, приливы и потливость. Обезьянам внутривенно вводили латанопрост в дозах до 500 мкг/кг без значительного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Внутривенное введение латанопроста обезьянам было связано с транзиторной бронхоконстрикцией. Однако у пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести бронхоспазм не вызывался латанопростом при местном нанесении на глаза в дозе, в семь раз превышающей клиническую дозу латанопроста.

В случае передозировки препаратом Рокланда при его местном применении, глаз (глаза) следует промыть проточной водой. Лечение передозировки должно включать поддерживающую и симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Офтальмологические препараты. Препараты для лечения глаукомы и миотики.

Код АТХ: S01EE51.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Рокланда содержит два действующих вещества: латанопрост и нетарсудил. Оба компонента снижают ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги. Хотя и латанопрост, и нетарсудил снижают ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, их механизмы действия различны.

Исследования на животных и человеке позволяют предположить, что основным механизмом действия нетарсудила, ингибитора Rho-киназы, является усиление трабекулярного оттока. Эти исследования также предполагают, что нетарсудил снижает ВГД за счет снижения эписклерального венозного давления.

Исследования на животных и человеке показывают, что основным механизмом действия латанопроста, аналога простагландина F2 α , является усиление увеосклерального оттока, хотя у человека наблюдалось и небольшое увеличение оттока жидкости (за счет снижения сопротивления оттоку).

Клиническая эффективность и безопасность

Лекарственный препарат Рокланда оценивался в 3-х рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях 3-й фазы у 1686 пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией.

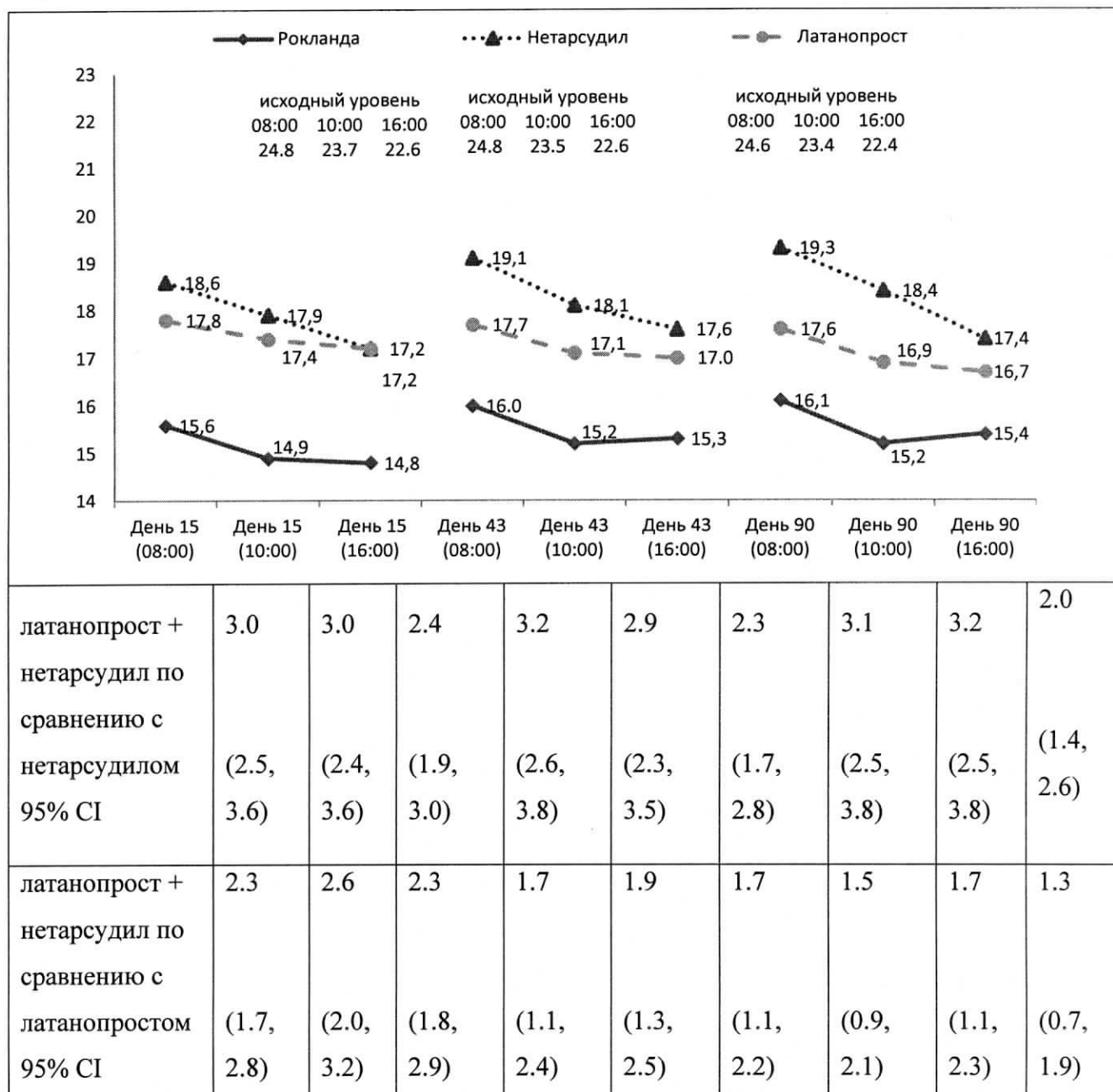
В исследованиях 301 и 302 участвовали пациенты с ВГД <36 мм рт. ст. и сравнивали эффект снижения ВГД при терапии комбинацией латанопрост + нетарсудил, назначаемой один раз в день, с применением монотерапии 0,02% нетарсудилом один раз в день и 0,005% латанопростом один раз в день. Продолжительность лечения составила 12 месяцев в исследовании 301 и 3 месяца в исследовании 302. Средний возраст участников исследования составил 66 лет (от 18 до 99 лет).

В исследовании 303 оценивали глазную гипотензивную эффективность комбинации латанопрост + нетарсудил по сравнению с препаратом Ганфорт® (биматопрост 0,03%/ тимолол 0,5%). Продолжительность лечения составила 6 месяцев.

Исследования 301 и 302 были спланированы таким образом, чтобы показать большую эффективность применения комбинации латанопрост + нетарсудил при приеме один раз в день вечером по сравнению с проведением монотерапии нетарсудилом 0,02% один раз в день и латанопростом 0,005% один раз в день. Первичным показателем эффективности был средний ВГД по методу наименьших квадратов (НК) в каждой из 9 временных точек, измеряемых в 08:00, 10:00 и 16:00 на 15-й, 43-й и 90-й день. Средний эффект снижения ВГД при применении комбинации латанопрост + нетарсудил был на 1-3 мм рт. ст. выше, чем при монотерапии 0,02% нетарсудилом или 0,005% латанопростом в течение 3 месяцев (рис. 1 и 2). В исследовании 301 снижение ВГД сохранялось, что свидетельствует о статистическом превосходстве комбинации латанопрост + нетарсудил на протяжении 12-месячного периода лечения. Во всех случаях различия в среднем ВГД по шкале НК были клинически значимыми и статистически значимыми ($p < 0,0001$) в течение 3-х месяцев. Примерно у 30%

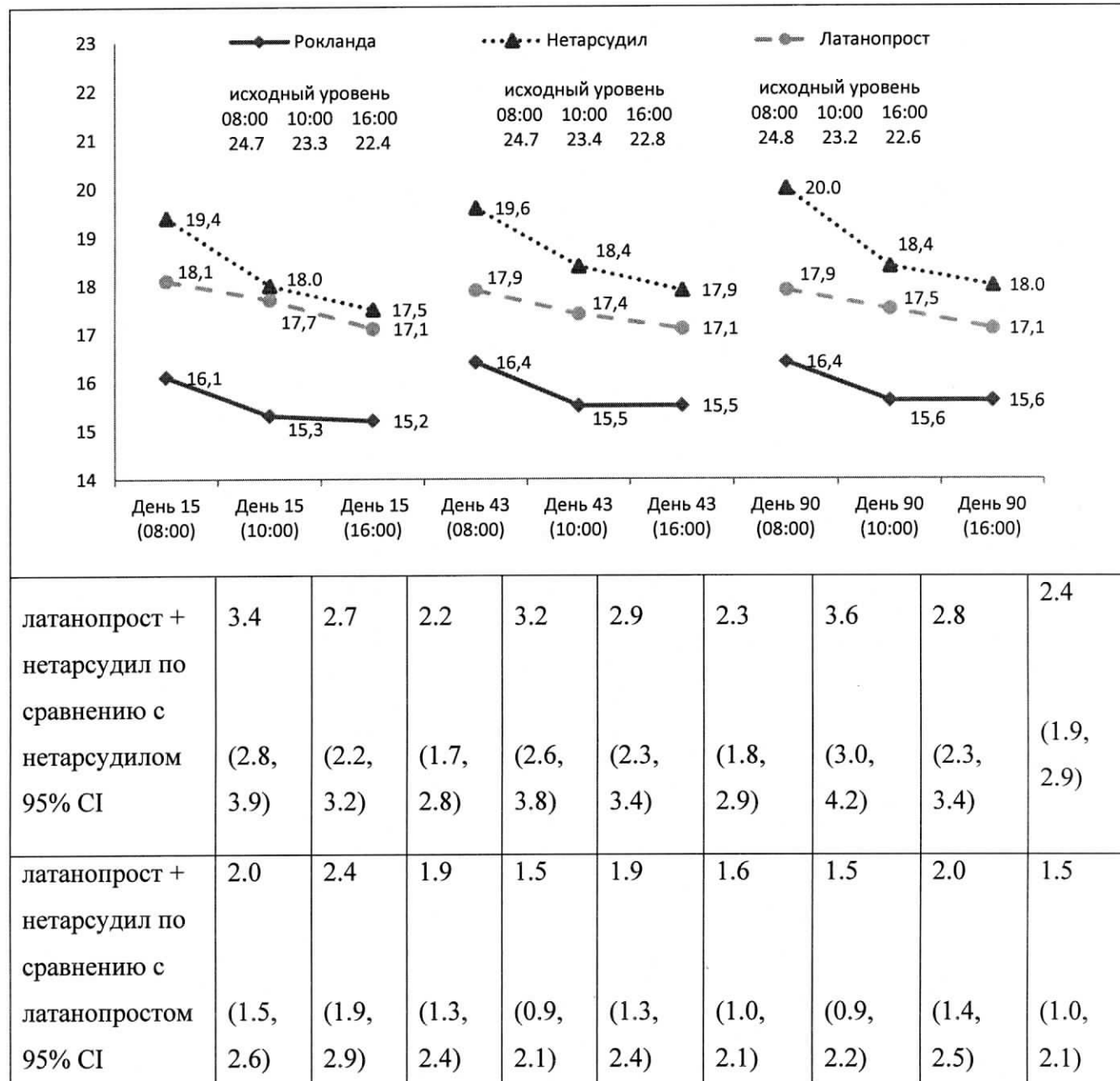
пациентов, включенных в исследования фазы 3, исходное ВГД было ≥ 27 мм рт. ст. (132, 136 и 143 в группах лечения латанопростом + нетарсудилом, латанопростом и нетарсудилом соответственно). У этих пациентов терапия комбинацией латанопрост + нетарсудил продемонстрировала более высокую статистически значимую эффективность снижения ВГД по сравнению с монотерапией этими компонентами во всех временных точках. В обоих исследованиях по сравнению с монотерапией латанопростом комбинированный препарат снижал ВГД еще на уровне от 1,7 мм рт.ст. до 3,7 мм рт.ст., и по сравнению с монотерапией нетарсудилом еще на уровне от 3,4 мм рт.ст. до 5,9 мм рт.ст.

Рисунок 1. Среднее ВГД (мм рт. ст.) в исследовании 301 по группам лечения и разница в среднем ВГД в зависимости от лечения



Среднее ВГД по методу наименьших квадратов в каждый момент времени после исходного уровня было получено с использованием анализа ковариации с поправкой на исходное ВГД и на основе наблюдаемых данных для всех рандомизированных пациентов (238 в группе латанопрост + нетарсудил, 244 в группе нетарсудила, 236 в группе латанопроста).

Рисунок 2. Среднее ВГД (мм рт. ст.) в исследовании 302 по группам лечения и разница в среднем ВГД в зависимости от лечения



Среднее ВГД по методу наименьших квадратов в каждый момент времени после исходного уровня было получено с использованием анализа ковариации с поправкой на исходное ВГД и на основе наблюдаемых данных для всех рандомизированных пациентов (245 в группе латанопрост + нетарсудил, 255 в группе нетарсудила, 250 в группе латанопроста).

Приблизительно 67% пациентов, включенных в группы лечения комбинацией латанопрост + нетарсудил в исследованиях фазы 3, были европеоидной расы и 30% – негроидной расы или афроамериканцами. Более половины были в возрасте ≥ 65 лет. За исключением случаев мутовчатой роговицы (раздел 4.8) никаких других различий в профиле безопасности между расами или возрастными группами не наблюдалось.

По завершению исследований 301 и 302, показатели в группах лечения комбинацией латанопрост + нетарсудил были ниже по сравнению с группой монотерапии латанопростом. Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций на 3-м месяце терапии составила 8,7% в группе применения комбинации латанопрост + нетарсудил по сравнению с 7,6% в группе монотерапии нетарсудилом и 1,0% в группе монотерапии латанопростом. Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций на 12-м месяце в исследовании 301 составила 19,7% в группе лечения комбинацией латанопрост + нетарсудил по сравнению с 21,7% в группе монотерапии нетарсудилом и 1,7% в группе монотерапии латанопростом. Большинство прекращений лечения были связаны с нежелательными реакциями со стороны органа зрения. Наиболее частой нежелательной реакцией, приведшей к прекращению терапии комбинацией латанопрост + нетарсудил, была гиперемия конъюнктивы (7,6% на 12-м месяце). Большинство нежелательных реакций со стороны органа зрения, зарегистрированных при применении комбинации нетарсудил + латанопрост, были легкой степени тяжести.

Исследование 303 представляло собой проспективное, двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое, с активным контролем параллельных групп, продолжительностью 6 месяцев исследование, в котором оценивали безопасность и гипотензивную эффективность применения комбинации латанопрост + нетарсудил по сравнению с терапией комбинацией биматопрост + тимолол у 430 пациентов с повышенным внутриглазным давлением. Пациенты были рандомизированы в соответствии с запланированными схемами терапии фиксированными дозами: латанопрост + нетарсудил по одной капле (218 пациентов), один раз в день (QD) каждый вечер в оба глаза (OU) и препарат сравнения биматопрост + тимолол (212 пациентов) по одной капле (QD) каждый вечер в оба глаза (OU) в течение временного периода примерно 180 дней после периода вымывания от предыдущего периода исследования.

Первичный результат эффективности терапии комбинацией латанопрост + нетарсудил в сравнении с терапией комбинацией биматопрост + тимолол по среднему ВГД был изучен во временные точки на 2-й, 6-й неделе и 3-м месяце от начала лечения. Статистический

анализ рандомизированной группы пациентов был проведен методом Монте-Карло с марковскими цепями (МСМС). В результате анализа продемонстрировано, что клиническая эффективность препарата латанопрост + нетарсудил была не меньшей, чем эффективность терапии комбинацией биматопрост + тимолол, в дозе QD для всей рандомизированной группы с верхним пределом 95% ДИ, включая различия (латанопрост + нетарсудил – биматопрост + тимолол) в $\leq 1,5$ мм рт. ст. во всех 9 временных точках и в $\leq 1,0$ мм рт. ст. в большинстве временных точек (6 из 9) со 2-й недели по 3-й месяц терапии, что соответствует ожидаемым критериям эффективности.

Порог не меньшей клинической эффективности комбинации латанопрост + нетарсудил в дозе 1 раз в сутки по сравнению с биматопростом + тимололом в дозе 1 раз в сутки (разница между группами $\leq 1,5$ мм рт.) была также подтверждена в группе ПП (группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом) в 8 из 9 временных точек (08:00, 10:00 и 16:00) со 2-й недели по 3-й месяц с использованием метода анализа МСМС.

В то же время в целом, клиническая неэффективность не наблюдалась, поскольку на 6-й неделе в 08:00 верхняя граница 95% ДИ составляла 1,55. В целом среднее снижение ВГД в течение дня примерно на 9,5 мм рт. ст. наблюдалось как в группе латанопрост + нетарсудил, так и в группе биматопрост + тимолол.

Общее количество пациентов, прекративших применение исследуемого лечения по причине появления нежелательных реакций (НР), составило 11,2%. В группе лечения комбинацией латанопрост + нетарсудил (QD) прекратили прием исследуемого препарата из-за проявления НР – 20,2% пациентов, а в группе, получавших биматопрост + тимолол (QD) – 1,9% пациентов. Большинство НР, приведших к прекращению терапии, были нежелательные реакции со стороны органа зрения. Серьезных нежелательных реакций, связанных с лечением, не было зарегистрировано ни в одной из групп пациентов, а профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности комбинации латанопрост + нетарсудил, а также профилю безопасности монотерапии латанопростом или нетарсудилом.

Эффективность и безопасность комбинации латанопрост + нетарсудил у пациентов с повреждением эпителия роговицы или сопутствующими заболеваниями глаз, в том числе псевдоэксфолиативным и дисперсионным пигментным синдромом, не установлены.

Дети

Данные отсутствуют.

Европейское агентство по лекарственным средствам не обязало предоставлять результаты исследований препарата Рокланда во всех подгруппах детей для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией (информацию о применении в педиатрии см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Системное воздействие нетарсудила и его активного метаболита AR-13503 оценивали у 18 здоровых добровольцев после местного введения нетарсудила в глаза в дозе 200 мкг/мл один раз в день (по одной капле в оба глаза утром) в течение 8 дней. Не было никаких поддающихся количественному определению концентраций нетарсудила в плазме (нижний предел количественного определения (НПКО) 0,100 нг/мл) после введения дозы в День 1 и в День 8. Только одна концентрация в плазме на уровне 0,11 нг/мл для активного метаболита наблюдалась у одного добровольца в День 8 через 8 часов после введения дозы. Латанопрост (молекулярная масса 432,58) представляет собой неактивную форму латанопроста (пролекарство) на основе изопропилового эфира, которое само по себе неактивно, но после гидролиза до кислоты становится биологически активным. Пролекарство хорошо всасывается через роговицу, и весь лекарственный препарат, который проникает в водянистую влагу, гидролизует при прохождении через роговицу. Исследования на людях показали, что максимальная концентрация в водянистой влаге достигается примерно через два часа после местного применения. В исследованиях на обезьянах латанопрост после местного применения распределяется преимущественно в переднем сегменте глаза, конъюнктиве и веках. Только незначительные количества латанопроста достигают заднего сегмента глаза.

Биотрансформация и элиминация

После местного применения нетарсудил в глазу метаболизируется эстеразами до активного метаболита AR-13503.

Метаболизм кислоты латанопроста в средах глаза практически отсутствует. Основной метаболизм происходит в печени. Период полувыведения в плазме составляет 17 минут. Основные метаболиты, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты, в исследованиях на животных продемонстрировали отсутствие или лишь слабую биологическую активность и выводятся преимущественно с мочой.

5.3 Данные доклинической безопасности

Нетарсудил

Данные доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и эмбриональной токсичности нетарсудила не указывают на особую опасность для человека. Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействиях, которые считались во много раз превышающими максимальное воздействие на человека, что указывает на малое значение для клинического использования.

Внутривенное введение нетарсудила беременным крысам и кроликам в период органогенеза не вызывало неблагоприятных эмбриофетальных эффектов при клинически значимом системном воздействии. У беременных крыс при дозе 0,1 мг/кг/день не наблюдалось неблагоприятного воздействия на самку, эмбрион или плод, тогда как при дозе 0,3 мг/кг/день и выше наблюдался рост числа гибели эмбрионов и снижение жизнеспособности плода. У беременных самок кроликов при дозе 3 мг/кг/день не наблюдалось влияния на самку или эмбрион/плод, тогда как при дозе 5 мг/кг/день наблюдался рост постимплантационных потерь и снижение массы плода.

Долгосрочные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала нетарсудила не проводились.

Нетарсудил не оказывал мутагенного действия в тесте на бактериальную мутацию, в анализе на лимфому у мышей или в микроядерном тесте на крысах.

Было обнаружено, что нетарсудил и его активный метаболит AR-13503 обладают возможным фототоксическим потенциалом в модифицированном анализе 3T3 NRU-PT *in vitro*, где длина волны была расширена, включая УФВ-облучение.

Латанопрост

Офтальмологическая и системная токсичность латанопроста исследовалась на нескольких видах животных. Как правило, латанопрост хорошо переносится, и в отношении безопасности клиническая доза для введения в глаз меньше дозы, вызывающей системную токсичность, примерно в 1000 раз. Было показано, что высокие дозы латанопроста, примерно в 100 раз превышающие клиническую дозу, рассчитанную на килограмм массы тела, вводимые внутривенно неанестезированным обезьянам, увеличивали частоту дыхательных движений, что, вероятно, свидетельствует о непродолжительном бронхоспазме. В исследованиях на животных не было выявлено сенсibilизирующих свойств латанопроста. Токсических эффектов на глаза у кроликов или обезьян при дозах до 100 мкг/глаз/день (клиническая доза составляет приблизительно 1,5 мкг/глаз/день) не обнаруживалось.

Однако, было показано, что у обезьян латанопрост вызывает усиление пигментации радужной оболочки. Механизм повышенной пигментации, по-видимому, заключается в стимуляции выработки меланина в меланоцитах радужной оболочки без каких-либо пролиферативных изменений. Изменение цвета радужной оболочки может быть необратимым.

В исследованиях хронической офтальмологической токсичности также было показано, что введение латанопроста в дозе 6 мкг/глаз/день вызывает увеличение глазной щели. Этот эффект обратим и возникает при дозах, значительно превышающих клинические дозы. У человека этот эффект не наблюдался.

Латанопрост показал отрицательные результаты в испытаниях на обратные мутации у бактерий, генные мутации в клетках лимфомы у мышей и в микроядерном тесте у мышей. В исследовании *in vitro* на лимфоцитах человека наблюдались хромосомные aberrации. Подобные эффекты наблюдались и для простагландина F_{2α}, простагландина природного происхождения, указывая на то, что это класс-специфический эффект.

Дополнительные исследования мутагенности при незапланированном синтезе ДНК *in vitro/in vivo* у крыс дали отрицательные результаты и показали, что латанопрост не обладает мутагенным действием. Исследования канцерогенности у мышей и крыс дали отрицательные результаты.

В исследованиях на животных не было обнаружено какого-либо воздействия латанопроста на репродуктивную функцию самцов или самок. В исследовании эмбриотоксичности на крысах не наблюдалось эмбриотоксичности при внутривенном введении доз (5, 50 и 250 мкг/кг/сут) латанопроста. Однако латанопрост вызывал гибель эмбрионов у кроликов при дозах 5 мкг/кг/день и выше.

Доза 5 мкг/кг/день (примерно в 100 раз выше клинической дозы) вызывала выраженную эмбриофетальную токсичность, характеризующуюся повышенной частотой возникновения поздних резорбций и выкидышей, а также снижением массы плода.

Тератогенное действие не обнаружено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид

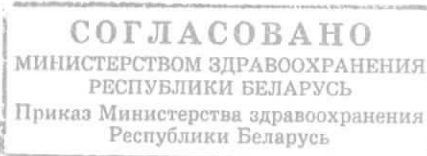
Маннитол

Кислота борная

1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

НД РБ
9834 - 2023



6.2 Несовместимости

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

После первого вскрытия флакона хранить в течение 4-х недель.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 °С – 8 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Открытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл во флакон объемом 4 мл из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) белого цвета, с насадкой-капельницей из линейного полиэтилена низкой плотности (ЛПЭНП) белого цвета и навинчивающейся крышечкой из полипропилена (ПП) белого цвета с контролем первого вскрытия. По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонную пачку.

Отпускается по рецепту врача.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Неиспользованный лекарственный препарат следует утилизировать в установленном законодательством порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО Сантен, Нииттюхаанкату 20, 33720 г. Тампере, Финляндия

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

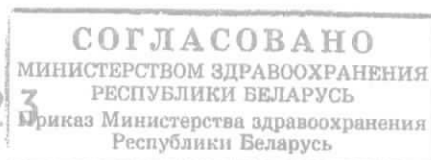
11254/23

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

26.05.2023

НД РБ

9834 - 2023



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробные сведения содержатся на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении: www.rceth.by».