

Склад

діюча речовина: латанопрост;

1 мл розчину крапель очних містить 50 мкг латанопросту;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію хлорид; бензалконію хлориду 10 % м/м розчину; натрію гідроксид 10 % м/об розчину і/або кислота фосфорна 10 % м/м розчину; вода очищена.

Лікарська форма

Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: чистий, прозорий розчин, вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група

Офтальмологічні препарати. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТХ S01E E01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Діюча речовина препарату, латанопрост, – аналог простагландину F_{2a} , є селективним агоністом протаноїдного рецептора FP, який знижує внутрішньоочний тиск шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження внутрішньоочного тиску у людини починається приблизно через 3–4 години після введення препарату, а максимальний ефект відзначається через 8–12 годин. Гіпотензивна дія триває протягом щонайменше 24 годин.

Базові дослідження показали, що Акістан є ефективним як монотерапія. Крім того, були проведені клінічні дослідження комбінованого застосування препарату. Вони включали дослідження, які показали, що латанопрост ефективний у комбінації з бета-адреноблокаторами (тимолол). Короткострокові (1 або 2 тижні) дослідження показують, що дія латанопросту є адитивною при застосуванні у комбінації з адренергічними агоністами (дипіваліл епінефрину), пероральними інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламід) та щонайменше частково адитивною при застосуванні з холінергічними агоністами (пілокарпін).

Клінічні дослідження показали, що латанопрост не впливає значним чином на продукування внутрішньоочної рідини. Не було виявлено жодного впливу латанопросту на гематоофтальмологічний бар'єр.

Латанопрост не спричиняв витікання флуоресцеїну в задньому сегменті псевдофакічних очей людини протягом короткострокового лікування.

Не було виявлено будь-якого значущого фармакологічного впливу латанопросту у клінічних дозах на серцево-судинну та дихальну системи.

Діти

Ефективність препарату Акістан у пацієнтів дитячого віку ≤ 18 років було продемонстровано у 12-тижневому подвійному маскованому клінічному дослідженні латанопросту порівняно з тимололом у 107 пацієнтів, яким було поставлено діагноз внутрішньоочна гіпертензія та дитяча глаукома. У цьому дослідженні гестаційний вік новонароджених повинен був становити щонайменше 36 тижнів. Пацієнти отримували 0,005 % латанопрост 1 раз на добу або 0,5 % тимолол (або на вибір 0,25 % для пацієнтів віком до 3 років) 2 рази на добу.

Первинною кінцевою точкою ефективності було середнє зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) відносно початкового значення на 12-му тижні дослідження. Середні показники зниження ВОТ у групах пацієнтів, які отримували латанопрост та тимолол, були подібними. В усіх досліджуваних вікових групах (від народження до 3 років, від 3 до

12 років та від 12 до 18 років) показники середнього зниження ВОТ на 12-му тижні дослідження у пацієнтів, які застосовували латанопрост, та у пацієнтів, які застосовували тимолол, були подібними. Проте дані ефективності латанопросту у віковій групі пацієнтів віком до 3 років було отримано тільки для 13 пацієнтів та не було показано жодної значущої ефективності у 4 пацієнтів, які представляли у клінічному дослідженні вікову групу від народження до 1 року. Дані щодо застосування недоношеним новонародженим дітям (народженим раніше 36 тижня вагітності) відсутні.

Показники зниження ВОТ у підгрупі пацієнтів з первинною вродженою глаукомою/глаукомою немовлят (ПВГ) були подібними у пацієнтів, які застосовували латанопрост, та у пацієнтів, які застосовували тимолол. Результати у підгрупі не-ПВГ (тобто пацієнтів, які мали, наприклад, ювенільну відкритокутову глаукому, афакічну глаукому) та хворих на ПВГ були подібними.

Вплив на ВОТ проявлявся після першого тижня лікування та зберігався протягом 12 тижнів дослідження, як і у дорослих.

Таблиця: Зниження ВОТ (мм рт. ст.) на 12-й тиждень дослідження залежно від групи активного лікування та початкового діагнозу		
	Латанопрост N=53	Тимолол N=54
Середнє початкове значення (СП)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням[†] (СП)	• 7,18 (0,81)	• 5,72 (0,81)

p-значення порівняно з тимоололом	0,2056			
	ПВГ N=28	He-ПВГ N=25	ПВГ N=26	He-ПВГ N=28
Середнє початкове значення (СП)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням[†] (СП)	• 5,90 (0,98)	• 8,66 (1,25)	• 5,34 (1,02)	• 6,02 (1,18)
p-значення порівняно з тимоололом	0,6957	0,1317		

СП - стандартна похибка.

[†]Скоригований розрахунковий показник на основі моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Латанопрост (молекулярна маса 432,58) – це ізопропіловий ефір активної речовини, тобто проліки, які самі по собі є неактивними, але після гідролізу з утворенням кислоти латанопросту він стає біологічно активним.

Проліки добре проникають через рогівку, і всі лікарські засоби, які потрапляють у внутрішньоочну рідину, гідролізуються при проходженні

через рогівку.

Розподіл

Дослідження у людини показали, що максимальна концентрація у внутрішньоочній рідині досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування.

Біотрансформація та виведення

У оці майже не відбувається метаболізму кислоти латанопросту. Основний метаболізм препарату відбувається у печінці. У людини період напіввиведення препарату з плазми крові становить 17 хвилин.

Діти

Проводилося відкрите дослідження фармакокінетики концентрацій кислоти латанопросту у плазмі крові у дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку (від новонароджених до дітей віком до 18 років) з внутрішньоочною гіпертензією та глаукомою. Пацієнти у всіх вікових групах отримували лікування 0,005 % латанопростом по одній краплі в кожне око протягом мінімум 2 тижнів. Системний вплив кислоти латанопросту був приблизно вдвічі вищим у пацієнтів віком від 3 до < 12 років та в 6 разів вищим у дітей віком до 3 років, ніж у дорослих пацієнтів, але при цьому зберігався широкий резерв безпеки препарату щодо виникнення системних небажаних ефектів. Медіана часу, необхідного для досягнення пікової концентрації препарату у плазмі крові, становила 5 хвилин після застосування дози препарату в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення препарату з плазми крові була невеликою (менше 20 хвилин), подібною для дітей та дорослих пацієнтів, що обумовлювало відсутність накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умов стійкої рівноваги.

Показання

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у дорослих пацієнтів, включаючи пацієнтів літнього віку, з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів дитячого віку з підвищеним внутрішньоочним тиском та дитячою глаукомою.

Протипоказання

Відома підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату Акістан.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Вичерпні дані про взаємодію препарату з іншими лікарськими засобами відсутні.

Зафіксовано парадоксальне підвищення внутрішньоочного тиску після одночасного очного застосування двох аналогів простагландинів. Тому не рекомендується одночасно застосовувати два або більше простагландинів, аналогів простагландинів або їх похідних.

Дослідження взаємодії латанопросту проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування

Латанопрост може спричинити поступову зміну кольору очей за рахунок збільшення кількості коричневого пігменту у райдужній оболонці ока. Ще до початку лікування слід проінформувати пацієнтів про можливість перманентної зміни кольору очей. Лікування лише одного ока може призвести до перманентної гетерохромії.

Зміна кольору очей спостерігається переважно у хворих зі змішаним забарвленням райдужної оболонки, наприклад синьо-коричнєве, сіро-коричнєве, жовто-коричнєве або зелено-коричнєве. У дослідженнях

латанопросту поява зміни кольору зазвичай відбувалася протягом перших 8 місяців лікування, рідко – протягом другого або третього року та не спостерігалася після четвертого року лікування. Прогресування пігментації райдужної оболонки з часом знижується і стабілізується через 5 років. Ефект посилення пігментації після 5 років лікування латанопростом не оцінювався. У відкритому 5-річному дослідженні безпеки латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстроване посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні і часто є непомітними з клінічної точки зору. Частота випадків у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки коливалася від 7 % до 85 %, причому пацієнти з жовто-коричневим кольором райдужки мали найбільшу частоту. Зміни кольору очей не спостерігалось у пацієнтів з однорідним блакитним кольором очей та були рідкісними у пацієнтів з однорідним сірим, зеленим або коричневим кольором очей.

Зміна кольору відбувається через підвищення вмісту меланіну у стромальних меланоцитах райдужки, а не через збільшення кількості меланоцитів. Зазвичай коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично у напрямку периферії ураженого ока, проте уся райдужна оболонка або її частини можуть набувати більш коричневого кольору. Після припинення лікування подальше посилення коричневої пігментації райдужки не спостерігалось. Дотепер у клінічних дослідженнях не було отримано даних, що це явище пов'язано з будь-якими симптомами або патологічними змінами.

При наявності невусів або веснянок на райдужній оболонці не відзначалося їх зміни під впливом терапії. У клінічних дослідженнях не спостерігалось накопичення пігменту у трабекулярній сітці або у будь-якому іншому відділі передньої камери ока.

Результати 5 років клінічного застосування латанопросту вказують на те, що збільшення пігментації райдужної оболонки не зумовлює клінічних ускладнень. Застосування латанопросту можна продовжувати у випадку, якщо відбулася зміна пігментації райдужки. Однак пацієнтам слід проходити регулярні обстеження та, якщо клінічна ситуація того

вимагатиме, лікування латанопростом слід припинити.

Досвід застосування латанопросту обмежений при хронічній закритокутовій глаукомі, відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з псевдофакією, а також при пігментній глаукомі. На даний час відсутні дані про застосування латанопросту при запальній та неоваскулярній глаукомі або при запальних захворюваннях очей. Латанопрост не впливає або має незначний вплив на зіницю, проте дані про застосування його при гострих нападах закритокутової глаукоми відсутні. У зв'язку з цим при таких станах рекомендується застосовувати латанопрост з обережністю, поки не буде отримано більше даних.

Дані дослідження щодо застосування латанопросту під час періопераційного періоду при хірургічному лікуванні катаракти обмежені. Таким пацієнтам лікарський засіб Акістан слід застосовувати з обережністю.

Даний лікарський засіб необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із герпетичним кератитом в анамнезі. Слід уникати застосування препарату у випадках активного кератиту, спричиненого вірусом простого герпесу, та пацієнтам із рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, особливо пов'язаним з аналогами простагландинів.

Зафіксовано випадки макулярного набряку (див. розділ «Побічні реакції»), головним чином у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, а також у пацієнтів з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку (діабетична ретинопатія та оклюзія вен сітківки). Лікарський засіб Акістан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, пацієнтам зі псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, або пацієнтам з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку.

Лікарський засіб Акістан можна з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку ірити/увеїту.

Досвід застосування латанопросту пацієнтам із бронхіальною астмою обмежений, хоча протягом постреєстраційного періоду повідомлялося про деякі випадки загострення бронхіальної астми та/або задишки.

Поки не накопичено достатнього клінічного досвіду, призначати латанопрост пацієнтам з бронхіальною астмою слід з обережністю (див. також розділ «Побічні реакції»).

Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків відзначена у японських пацієнтів. Наявні на даний час дані свідчать про те, що зміна забарвлення шкіри у періорбітальній ділянці не є постійною, і в деяких випадках вона зникала під час продовження лікування латанопростом.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, в яке вводився препарат, а також у прилеглих ділянках; до цих змін належать збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості волосин у віях або пушковому волоссі, а також ріст вій у неправильному напрямку. Зміни у віях є оборотними та зникають після припинення прийому препарату.

Консервант

Лікарський засіб Акістан містить бензалконію хлорид, який часто використовується як консервант в офтальмологічних препаратах. Різниці у профілі небажаних ефектів у дітей порівняно з дорослими відповідно до обмежених наявних даних немає. У цілому, однак, реакція очей на подразник у дітей сильніша, ніж у дорослих. Через подразнення можливе порушення режиму лікування у дітей. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв подразнення ока, симптом сухого ока та може впливати на слъзову плівку та поверхню рогівки. Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам зі сухістю очей та пацієнтам, у яких може бути пошкоджена рогівка. При тривалому застосуванні потрібно здійснювати ретельний моніторинг

стану пацієнтів.

Контактні лінзи

Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому їх слід знімати перед застосуванням препарату Акістан, але можна одягати через 15 хвилин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування лікарського засобу Акістан вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для перебігу вагітності, для плода або новонародженого. У зв'язку з цим лікарський засіб Акістан не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко, тому матерям, які годують груддю, слід припинити лікування препаратом Акістан або призупинити годування груддю.

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

Латанопрост має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. 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.

Передозування

Окрім подразнення ока та кон'юнктивальної гіперемії, інших побічних ефектів з боку очей при передозуванні латанопростом не зафіксовано.

Наступна інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування препарату Акістан. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більш ніж 90 % метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія препарату у дозі 3 мкг/кг здоровим добровольцям не спричиняла появи будь-яких симптомів, однак у дозі 5,5-10 мкг/кг спричиняла нудоту, біль у животі, запаморочення, підвищену втомлюваність, припливи та підвищену пітливість.

Однак при застосуванні місцево в очі доз латанопросту, які в 7 разів перевищують клінічну дозу препарату Акістан, у пацієнтів з помірною бронхіальною астмою не спостерігалось бронхостенозу.

У разі передозування препарату Акістан слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні ефекти

Більшість побічних реакцій пов'язано з органами зору. Повідомлялося про зміну пігментації райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші офтальмологічні побічні реакції зазвичай є тимчасовими і виникають після введення препарату.

Побічні реакції розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекційні та паразитарні захворювання

Рідко: герпетичний кератит^{*§}.

Розлади з боку нервової системи

Нечасто: головний біль^{*}, запаморочення^{*}.

Розлади з боку органів зору

Дуже часто: гіперпігментація райдужної оболонки; легка або помірна гіперемія кон'юнктиви; подразнення ока (печіння з відчуттям «піску в очах», свербіж, печіння та відчуття стороннього тіла в оці); зміни у віях та пушковому волоссі повік (збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості вій).

Часто: точковий кератит, переважно безсимптомний; блефарит; біль в очах; фотофобія; кон'юнктивіт*.

Нечасто: набряк повік; сухість очей; кератит*; нечіткість зору; макулярний набряк, включаючи кістозний макулярний набряк*; увеїт*.

Рідко: ірит*, набряк рогівки*, ерозія рогівки, періорбітальний набряк, трихіаз*, дистихіаз, кіста райдужної оболонки*§, місцева шкірна реакція на повіках, потемніння пальпебральної шкіри повік, псевдопемфігоїд очної кон'юнктиви*§.

Дуже рідко: періорбітальні зміни та зміни повік, що призводять до поглиблення складки повік.

Розлади з боку серця

Нечасто: стенокардія, прискорене серцебиття*.

Дуже рідко: нестабільна стенокардія.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: бронхіальна астма*, задишка*.

Рідко: загострення бронхіальної астми.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: нудота*, блювання*.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висипання на шкірі.

Рідко: свербіж.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія, артралгія*.*

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: біль у грудях.*

*Побічна реакція на препарат, виявлена в післяреєстраційному періоді.

§Частота побічної реакції на препарат оцінювалася за «Правилом трьох».

Наявні дуже рідкісні повідомлення про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку зі застосуванням очних крапель, що містять фосфат, у деяких пацієнтів, у яких була значно пошкоджена рогівка.

Діти

Профіль безпеки препарату був подібним до дорослих та не було виявлено нових побічних реакцій у короткотермінових клінічних дослідженнях.

У пацієнтів дитячого віку частіше, ніж у дорослих, спостерігаються такі побічні реакції як назофарингіт та підвищення температури тіла.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

36 місяців.

Після першого відкриття флакона термін придатності – 4 тижні.

Умови зберігання

Зберігати в холодильнику при температурі 2 – 8 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакон зберігати при температурі не вище 25 °C та використати протягом 4 тижнів.

Упаковка

По 2,5 мл в поліетиленовому флаконі з поліетиленовою крапельницею і поліпропіленовою кришкою; по 1 флакону в картонній коробці або по 3 флакони в картонній коробці, або по 6 флаконів в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ / Pharmaselect International Beteiligungs GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ернст-Мелхіор-Гассе 20, 1020 Відень, Австрія/Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vienna, Austria.

Спосіб застосування

Рекомендована доза для дорослих, у тому числі для осіб літнього віку

Рекомендована терапія: по 1 краплі в уражене око 1 раз на добу.

Оптимальний ефект досягається при застосуванні препарату Акістан ввечері.

Лікарський засіб Акістан не слід застосовувати частіше ніж 1 раз на добу, оскільки при частішому застосуванні зменшується ефективність зниження внутрішньоочного тиску.

У разі пропуску дози слід продовжити лікування, прийнявши наступну дозу у звичний час.

Як і для будь-яких очних крапель, для зменшення можливої системної абсорбції при закапуванні рекомендується впродовж 1 хвилини стискати слізний мішок у ділянці медіального кута ока (оклюзія слізних точок). Це необхідно робити одразу ж після закапування кожної краплі.

Перед закапуванням очних крапель потрібно зняти контактні лінзи, встановлювати їх можна знову через 15 хвилин.

При застосуванні кількох офтальмологічних засобів місцевої дії їх слід застосовувати з інтервалом щонайменше 5 хвилин.

Діти.

Краплі очні Акістан можна застосовувати дітям з таким самим дозуванням, як і дорослим.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування латанопросту у віковій групі до 1 року дуже обмежені. Відсутні доступні дані щодо застосування препарату недоношеним немовлятам (народженим раніше 36 тижня вагітності).

У дітей вікової групи від народження до 3 років, які страждають головним чином на первинну вроджену глаукому, хірургічне втручання (наприклад, трабекулотомія/гоніотомія) залишається методом першої лінії.

Безпека застосування препарату дітям протягом тривалого періоду не встановлена.