

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ксалатан, 0,005 %, капли глазные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: латанопрост

Каждый 1 мл раствора содержит 50 мкг латанопроста.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых и детей в возрасте старше 1 года с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По одной капле в пораженный глаз один раз в день. Оптимальный эффект достигается при применении препарата вечером. Не следует осуществлять инстилляцию препарата чаще, чем 1 раз в день, поскольку показано, что более частое введение снижает гипотензивный эффект. При пропуске дозы лечение продолжают по обычной схеме.

Особые группы пациентовДети

Латанопрост применяют у детей в той же дозе, что и у взрослых. Данные о применении препарата у недоношенных (гестационный возраст менее 36 недель) отсутствуют. Данные у детей возрастом до 1 года сильно ограничены.

Способ применения

Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата сразу после инстилляции каждой капли рекомендуется в течение 1 минуты надавливать на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза

на нижнем веке. Эту процедуру необходимо выполнять непосредственно после инстилляций. Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы и установить их не раньше, чем через 15 минут после введения (см. раздел 4.4). Если препарат планируется применять в составе комплексной терапии с другими глазными каплями, интервал между инстилляциями должен составлять не менее 5 минут.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.
- Возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Латанопрост может постепенно изменить цвет глаз за счет увеличения содержания коричневого пигмента в радужке. До начала лечения пациентов следует проинформировать о возможном необратимом изменении цвета глаз. Применение лекарственного препарата на одном глазу может вызвать необратимую гетерохромию. Такое изменение цвета глаз преимущественно отмечалось у пациентов с неравномерно окрашенными радужками, а именно: каре-голубыми, серо-карими, желто-карими и зелено-карими. В исследованиях латанопроста потемнение, как правило, начиналось в течение первых 8 месяцев лечения, редко - в течение второго или третьего года и не отмечалось по истечении четырех лет лечения. Прогрессирование пигментации радужки снижалось со временем и стабилизировалось через 5 лет. Данные об усилении пигментации в течение 5 лет отсутствуют. В открытом 5-летнем исследовании безопасности латанопроста у 33 % пациентов развивалась пигментация радужки (см. раздел 4.8). В большинстве случаев изменение цвета радужки было незначительным и, зачастую, клинически не выявлялось. Частота встречаемости колебалась от 7 до 85 % у пациентов с неодинакового цвета радужками, преобладая у пациентов с желто-карими радужками. Изменения у пациентов с равномерно окрашенными радужками голубого цвета не наблюдались, в редких случаях изменения отмечались при равномерно окрашенных радужках серого, зеленого и карего цвета. Изменение цвета глаз обусловлено увеличением содержания меланина в стромальных меланоцитах радужки, а не увеличением числа самих меланоцитов. В типичных случаях коричневая пигментация появляется вокруг зрачка и концентрически распространяется на периферию радужки. При этом вся радужка или ее части приобретают карий цвет. После отмены терапии дальнейшая пигментация не отмечалась. По имеющимся клиническим данным изменение цвета не было связано с какими-либо симптомами или

патологическими нарушениями. Препарат не оказывает влияние на невусы и лентиго радужной оболочки.

Согласно результатам 5-летних клинических исследований, накопления пигмента в склеро-роговичной трабекулярной сети или иных отделах передней камеры глаза не отмечено. Показано, что потемнение радужки не приводит к нежелательным клиническим последствиям, поэтому применение латанопроста при возникновении такого потемнения можно продолжить. Тем не менее, такие пациенты должны находиться под регулярным наблюдением и, в зависимости от клинической ситуации, лечение может быть прекращено. Опыт применения латанопроста в терапии закрытоугольной и врожденной глаукомы, пигментной глаукомы, открытоугольной глаукомы у пациентов с псевдофакией ограничен. Отсутствуют сведения о применении латанопроста в лечении вторичной глаукомы вследствие воспалительных заболеваний глаз и неоваскулярной глаукомы.

Латанопрост не оказывает влияние на величину зрачка. В связи с отсутствием опыта применения латанопроста в терапии острого приступа закрытоугольной глаукомы следует с осторожностью применять препарат у таких пациентов.

В связи с тем, что сведения о применении латанопроста в послеоперационном периоде экстракции катаракты ограничены, следует соблюдать осторожность при применении препарата у этой категории пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении латанопроста пациентами с герпетическим кератитом в анамнезе. При остром герпетическом кератите, а также в случае наличия анамнестических сведений о хроническом рецидивирующем герпетическом кератите, особенно связанным с приемом аналогов простагландина F_{2α} необходимо избегать назначения латанопроста. Макулярный отек, в том числе кистозный, отмечался в период терапии латанопростом преимущественно у пациентов с афакией, псевдофакией, разрывом задней капсулы хрусталика, или у пациентов с факторами риска развития кистозного макулярного отека (в частности, при диабетической ретинопатии и окклюзии вен сетчатки). Следует соблюдать осторожность при применении латанопроста пациентами с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или переднекамерными интраокулярными линзами, а также пациентами с известными факторами риска развития кистозного отека макулы.

Следует соблюдать осторожность при применении латанопроста пациентами с факторами риска развития ирита/увеита.

Опыт применения латанопроста пациентами с бронхиальной астмой ограничен, но в ряде случаев в пострегистрационном периоде отмечались обострение течения астмы и/или появление одышки. Следует соблюдать осторожность при применении латанопроста у этой категории пациентов (см. также раздел 4.8).

Отмечались случаи потемнения кожи периорбитальной области, которые у ряда пациентов носили обратимый характер при продолжении терапии латанопростом. Латанопрост может вызывать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты или изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц были обратимы и проходили после прекращения терапии.

В состав препарата входит бензалкония хлорид, который обычно используется в качестве консерванта в офтальмологических препаратах. По имеющимся ограниченным данным, нет никакой разницы в профиле нежелательных явлений у детей по сравнению со взрослыми. Однако, как правило, глаза у детей проявляют более сильную реакцию на оказываемые воздействия, чем глаза у взрослых. Раздражение может повлиять на приверженность к лечению у детей. Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает раздражение глаз, симптомы сухости глаз и может воздействовать на слезную пленку и поверхность роговицы. У пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого» глаза бензалкония хлорид может вызывать развитие точечной и/или язвенной кератопатии. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с сухостью глаз и у пациентов с возможным повреждением роговицы. В случае длительного применения пациенты должны находиться под наблюдением. Требуется контролировать состояние роговицы таких пациентов во время лечения препаратом.

Бензалкония хлорид может вызвать изменение цвета контактных линз. При применении препарата пациентами, которые носят контактные линзы, необходимо снять их перед инстилляцией и снова вставить не ранее, чем через 15 минут.

Дети

Сведения об эффективности и безопасности применения латанопроста у детей младше года ограничены. Отсутствует опыт применения препарата у недоношенных детей (гестационный возраст менее 36 недель).

Сведения о безопасности долгосрочного применения латанопроста у детей отсутствуют.

При первичной врожденной глаукоме у детей от 0 до 3 лет стандартным методом лечения остается хирургическое вмешательство (гониотомия / трабекулотомия).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сообщалось о случаях парадоксального повышения ВГД после одновременного офтальмологического применения двух аналогов простагландина. Одновременное применение двух или более простагландинов, аналогов простагландинов или производных простагландинов не рекомендуется.

Фармацевтически несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсал - преципитация (см. раздел 6.2).

Дети

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения латанопроста во время беременности у человека не установлена. Латанопрост может оказывать токсические эффекты на течение беременности, плод и новорожденного. Поэтому латанопрост не следует применять во время беременности.

Лактация

Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Поэтому латанопрост не следует применять кормящим женщинам или грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Влияние латанопроста на мужскую и женскую фертильность в исследованиях на животных не обнаружено (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ксалатан оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Как и при применении других офтальмологических лекарственных препаратов, возможно временное нарушение зрения; до его восстановления управлять транспортными средствами или работать с механизмами не рекомендуется.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большая часть нежелательных реакций затрагивает систему органа зрения. В 5-летнем открытом исследовании безопасности латанопроста пигментация радужной оболочки развилась у 33 % пациентов (см. раздел 4.4). Другие нежелательные реакции со стороны органа зрения были в основном кратковременными и возникали во время введения препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Частота развития определяется как: 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 неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным):

| Системно-органный класс | Очень часто (≥ 1/10) | Часто (от ≥ 1/100 до <1/10) | Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100) | Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000) | Очень редко (<1/10 000) |
|--|--|---|--|--|--|
| Инфекции и инвазии | | | | Герпетический кератит | |
| Нарушения со стороны нервной системы | | | Головная боль, головокружение | | |
| Нарушения со стороны органа зрения | Гиперпигментация радужной оболочки; легкая или умеренная конъюнктивальная гиперемия, раздражение глаза (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); изменения ресниц и пушковых волос века (удлинение, утолщение, усиление пигментации и увеличение густоты ресниц) | Точечный кератит, в основном бессимптомный, блефарит, боль в глазу, фотофобия, конъюнктивит | Отек века, сухость глаз, кератит, нечеткость зрения, макулярный отек, включая кистозный макулярный отек, увеит | Ирит, отек роговицы, эрозия роговицы, периорбитальный отек, трихиаз, дистихиаз, киста радужной оболочки, местная кожная реакция на веках, потемнение кожи век, псевдопемфигоид конъюнктивы | Изменения в периорбитальной области и в области века, приводящие к углублению борозды века |
| Нарушения со стороны сердца | | | Стенокардия, ощущение сердцебиения | | Нестабильная стенокардия |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | | | Бронхиальная астма, одышка | Обострение бронхиальной астмы | |
| Желудочно-кишечные расстройства | | | Тошнота, рвота | | |
| Нарушения со стороны кожи и | | | Сыпь | Зуд | |

| Системно-органный класс | Очень часто (≥ 1/10) | Часто (от ≥ 1/100 до <1/10) | Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100) | Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000) | Очень редко (<1/10 000) |
|---|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| подкожных тканей | | | | | |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | | | Миалгия, артралгия | | |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | | | Боль в грудной клетке | | |

У некоторых пациентов со значительным повреждением роговицы регистрировались очень редкие случаи кальцификации роговицы в связи с применением фосфатосодержащих глазных капель.

Прочие особые популяции

Дети

В двух краткосрочных клинических исследованиях (≤ 12 недель) с участием 93 (25 и 68) пациентов детского возраста профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых; новых нежелательных явлений выявлено не было. Краткосрочные профили безопасности в различных популяциях детского возраста были также сопоставимы (см. раздел 5.1). Нежелательные эффекты, которые наблюдались чаще у пациентов детского возраста, чем у взрослых: ринофарингит и лихорадка.

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

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел./ Факс: +7 (495) 624-80-90

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства
здравоохранения Республики Казахстан

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

Тел.: +7 (7172) 78-99-02

Эл. почта: pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Факс: + 375 (17) 252-53-58

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

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 60) 830073, (+374 10) 230896, 231682

Эл. почта: vigilance@pharm.am

<http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл. почта: vigilance@pharm.kg

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Помимо раздражения глаз и конъюнктивальной гиперемии, других офтальмологических эффектов при передозировке препаратом Ксалатан выявлено не было.

Лечение

При случайном приеме препарата Ксалатан внутрь следует учитывать следующую информацию:

Один флакон содержит 125 мкг латанопроста. Более 90 % дозы метаболизируется после первого прохождения через печень. Внутривенная инфузия в дозе 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала каких-либо симптомов, однако при введении дозы 5,5–10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, повышенная утомляемость, приливы и чрезмерное потоотделение. У обезьян введение латанопроста путем внутривенной инфузии в дозах до 500 мкг/кг не оказывало существенного влияния на сердечно-сосудистую систему.

У обезьян внутривенное введение латанопроста сопровождалось временным бронхоспазмом. Однако у пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в глаза в дозе, в 7 раз превышающей клиническую дозу препарата Ксалатан, не вызывало бронхоспазма.

В случае передозировки препаратом Ксалатан лечение должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство - простагландина F_{2α} аналог синтетический.

Код АТХ: S01EE01

Механизм действия

Действующее вещество латанопрост представляет собой аналог простагландина F_{2α}, является селективным агонистом протаноидных рецепторов FP, который снижает ВГД, усиливая отток внутриглазной жидкости. У человека ВГД начинает снижаться примерно через 3 – 4 часа после введения препарата; максимальный эффект достигается через 8 – 12 часов. Снижение ВГД сохраняется не менее 24 часов.

Исследования на животных и у человека показывают, что основным механизмом действия является увеличение увеосклерального оттока, кроме того, у человека также описано небольшое повышение пропускной способности оттока (снижение сопротивления оттоку).

Клиническая эффективность и безопасность

Опорные исследования показали, что Ксалатан эффективен при использовании в качестве монотерапии. Кроме того, в клинических исследованиях оценивали применение препарата в составе комбинированной терапии. Это, среди прочего, исследования, демонстрирующие эффективность латанопроста в комбинации с антагонистами бета-адренергических рецепторов (тимололом). Краткосрочные исследования (1 или 2 недели) свидетельствуют в пользу того, что действие латанопроста аддитивно при его применении в комбинации с агонистами адренергических рецепторов (дипивалил эпинефрином), пероральными ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид) и, по крайней мере частично, аддитивно при его применении с агонистами холинергических рецепторов (пилокарпином).

Клинические исследования показали, что латанопрост не оказывает существенного действия на выработку внутриглазной жидкости. Не было выявлено какого-либо действия латанопроста на гематоофтальмический барьер.

У обезьян и в клинических дозах латанопрост оказывает лишь незначительное влияние на внутриглазное кровообращение, если вообще оказывает. Однако при местном применении могли развиваться легкая или умеренная конъюнктивальная или эписклеральная гиперемия.

По данным флюоресцентной ангиографии длительное местное лечение латанопростом обезьян после экстракапсулярной экстракции катаракты не оказывало никакого влияния на кровеносные сосуды сетчатки.

При краткосрочном применении у пациентов с псевдофакией латанопрост не способствовал просачиванию флуоресцеина в задний сегмент глаза.

При применении латанопроста в клинических дозах значимого фармакологического воздействия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы не наблюдалось.

Дети

Эффективность препарата Ксалатан у пациентов детского возраста ≤ 18 лет продемонстрирована в 12-недельном двойном слепом клиническом исследовании, в котором латанопрост сравнивали с тимололом у 107 пациентов с внутриглазной гипертензией и детской глаукомой. Новорожденные должны были иметь гестационный возраст не менее 36 недель. Пациенты были рандомизированы для получения либо латанопроста в дозировке 50 мкг/мл один раз в сутки, либо тимолола 0,5 % (или тимолола 0,25 % для пациентов младше 3 лет) два раза в сутки. Первичной конечной точкой оценки эффективности было среднее снижение ВГД относительно исходного уровня через 12 недель лечения. Среднее снижение ВГД было аналогичным в 2 группах терапии (латанопрост и тимолол). Во всех исследуемых возрастных группах (от 0 до < 3 лет, от 3 до

< 12 лет и от 12 до 18 лет) среднее снижение ВГД после 12 недель лечения в группе латанопроста было таким же, как и в группе тимолола. Тем не менее, данные по эффективности латанопроста в возрастной группе от 0 до < 3 лет получены только для 13 пациентов, а для 4 пациентов, которые представляли возрастную группу от 0 до < 1 года, соответствующей эффективности не было продемонстрировано. Данные по применению у недоношенных детей (гестационный возраст менее 36 недель) отсутствуют.

Аналогичным образом, снижение ВГД у пациентов с первичной врожденной глаукомой (ПВГ) было одинаковым в 2 группах терапии (латанопрост и тимолол). Схожие результаты наблюдались в другой подгруппе (не первичная врожденная глаукома, например: ювенильная открытоугольная глаукома, афакическая глаукома).

Снижение ВГД, наблюдавшееся после первой недели лечения (см. таблицу), сохранялось в течение 12 недель исследования, так же, как и у взрослых.

Таблица. Снижение ВГД (мм рт. ст.) через 12 недель по группам активного лечения и исходному диагнозу

| | Латанопрост N = 53 | | Тимолол N = 54 | |
|---|-----------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Среднее значение при включении (СО) | 27,3 (0,75) | | 27,8 (0,84) | |
| Среднее изменение относительно исходного уровня через 12 недель лечения [†] (СО) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| р-значения в сравнении с группой терапии тимололом | 0,2056 | | | |
| | ПВГ N = 28 | Не ПВГ N = 25 | ПВГ N = 26 | Не ПВГ N = 28 |
| Среднее значение при включении (СО) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| Среднее изменение относительно исходного уровня через 12 недель лечения [†] (СО) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |
| р-значения в сравнении с группой терапии тимололом | 0,6957 | 0,1317 | | |

СО - стандартное отклонение.

[†]Скорректированная оценка, основанная на модели ковариационного анализа (ANCOVA).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Латанопрост (молекулярная масса 432,58) представляет собой изопропиловый эфир и является пролекарством, которое само по себе неактивно, но после гидролиза до кислоты латанопрост приобретает биологическую активность.

Пролекарство хорошо всасывается через роговицу и, полностью гидролизованным при прохождении через нее, попадает во внутриглазную жидкость.

Распределение

Исследования у человека показывают, что концентрация во внутриглазной жидкости достигает максимума примерно через два часа после местного применения. После местного применения у обезьян латанопрост в основном распределяется в переднем сегменте глаза,

конъюнктиве и веках. Лишь незначительная часть препарата достигает заднего сегмента глаза.

Биотрансформация и элиминация

В глазу латанопрост в форме кислоты практически не подвергается метаболическому превращению. Метаболизм осуществляется главным образом в печени. Период полувыведения из плазмы крови у человека составляет около 17 минут. В исследованиях на животных первичные метаболиты, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты, обладали лишь слабой биологической активностью или не обладали вообще, и в основном выводились с мочой.

Дети

Проведено открытое фармакокинетическое исследование по изучению концентраций кислоты латанопроста в плазме крови у 22 взрослых пациентов и 25 пациентов детского возраста (в возрасте от рождения до < 18 лет) с внутриглазной гипертензией и глаукомой. Пациенты всех возрастных групп получали лечение латанопростом в дозировке 50 мкг/мл, по одной капле ежедневно в каждый глаз в течение минимум 2 недель. Системное воздействие кислоты латанопроста у детей в возрасте от 3 до < 12 лет было примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов, а у детей в возрасте младше 3 лет - в 6 раз выше, чем у взрослых; при этом сохранялся широкий диапазон безопасности в отношении возникновения системных нежелательных эффектов (см. раздел 4.9). Среднее время до достижения пиковой концентрации в плазме крови во всех возрастных группах составило 5 минут после введения дозы. Средний период полувыведения из плазмы крови был коротким (< 20 минут) и одинаковым у детей и взрослых, благодаря чему накопления кислоты латанопроста в системном кровотоке при равновесном состоянии не наблюдалось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Офтальмологическую и системную токсичность латанопроста исследовали у разных видов животных. В целом, латанопрост хорошо переносится с высоким запасом безопасности, системная токсичность по крайней мере в 1000 раз превышает клиническую дозировку для местного применения. Внутривенное введение высоких доз латанопроста, приблизительно в 100 раз превышающих клиническую дозу/кг массы тела, обезьянам без анестезии, вызывало увеличение частоты дыхания. Это, вероятно, отражает кратковременный бронхоспазм. В исследованиях на животных сенсibiliзирующих свойств латанопроста не наблюдалось.

Токсических эффектов у кроликов и обезьян, получавших дозы не более 100 мкг/глаз/сут. (клиническая доза составляет около 1,5 мкг/глаз/сут.), не наблюдалось. Однако у обезьян латанопрост вызывал усиление пигментации радужной оболочки.

Механизм усиления пигментации, по-видимому, заключается в стимуляции выработки меланина в меланоцитах радужной оболочки без пролиферативных изменений. Это изменение цвета радужной оболочки может быть необратимым.

В исследованиях хронической офтальмологической токсичности применение латанопроста в дозе 6 мкг/глаз/сут. также вызывало увеличение глазной щели. Этот эффект обратим и наблюдается при дозах, превышающих уровень клинической дозы. У человека этот эффект не наблюдался.

Тест на обратные мутации у бактерий, тест на генетические мутации у мышей и микроядерный тест у мышей дали отрицательные результаты для латанопроста. В исследовании *in vitro* на лимфоцитах человека наблюдались хромосомные aberrации. О подобных эффектах сообщалось и для простагландина F_{2α} - простагландина природного происхождения, что свидетельствует о том, что это эффекты фармацевтического класса.

Другие исследования мутагенности *in vitro* / *in vivo* по оценке влияния на репаративный синтез ДНК у крыс дали отрицательные результаты и показали, что латанопрост не обладает мутагенной токсичностью. Исследования канцерогенности у мышей и крыс дали отрицательные результаты.

В исследованиях на животных не было продемонстрировано влияния латанопроста на репродуктивную функцию самцов или самок. В исследовании эмбриотоксичности на крысах эмбриотоксического действия латанопроста при внутривенных дозах 5, 50 и 250 мкг/кг/сут. не наблюдалось. Однако у кроликов латанопрост вызывал гибель эмбрионов при дозах 5 мкг/кг/сут. или выше.

Доза 5 мкг/кг/сут. (что примерно в 100 раз выше клинической дозы) вызывала существенную эмбриофетальную токсичность, которая характеризовалась повышенной частотой возникновения поздних резорбций и выкидышей, а также пониженной массой плодов при рождении.

Признаки тератогенных эффектов отсутствовали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Бензалкония хлорид

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Натрия гидрофосфат безводный

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Исследования *in vitro* показали, что при смешивании глазных капель, содержащих тиомерсал, с препаратом Ксалатан происходит образование осадка. При использовании таких лекарственных препаратов глазные капли следует закапывать с интервалом не менее 5 минут.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4-х недель.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с наконечником-капельницей (линейный полиэтилен низкой плотности или линейный полиэтилен средней плотности) и завинчивающимся и предохранительным колпачками (полиэтилен высокой плотности) без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 или 3 флакона с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полуколец; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата.

Примечание: контроль первого вскрытия обеспечивается прикреплением предохранительного колпачка к корпусу флакона пластиковыми перемычками.

Не все размеры упаковки могут быть представлены на рынке.

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

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

www.viatris.com

United States of America

Viatri Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

www.viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

Республика Казахстан

ИП «Имиров Н.Ж.»

050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Бухар Жырау, 75, кв. 7

Телефон: +7 708 972 27 97; +7 727 972 27 97

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com

Республика Беларусь

220025, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Курганная 2, кв.14

Телефон: +37 5293564228

Электронная почта: by.pv@cratia.ua; infosafety.cis@viatris.com

Республика Армения

0012, Армения, г. Ереван, ул. Комитас 7/4, кв. 12

Телефон: +374 44 838833

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com; apotheka.office@gmail.com

Кыргызская Республика

720028, Кыргызская Республика, г. Бишкек, 7 микрорайон, д. 49, кв.11

Телефон: +996 559 777 147

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com; aida.satibaldieva@cratia.ua

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001635)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09 января 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксалатан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>