

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксалаком, 0,005 % + 0,5 %, капли глазные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: латанопрост + тимолол.

1 мл раствора содержит 0,050 мг латанопроста и 6,83 мг тимолола малеата, что эквивалентно 5 мг тимолола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный, бесцветный, практически не содержащий видимых частиц раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией при недостаточной эффективности монотерапии отдельными компонентами препарата.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые (в том числе лица пожилого возраста).

Рекомендуемая терапия: по одной капле в пораженный(-ые) глаз(а) 1 раз в сутки.

В случае пропуска одной дозы следует продолжать лечение, применяя следующую дозу согласно графику. Нельзя закапывать более одной капли в пораженный глаз в сутки.

Дети

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

Способ применения

Перед закапыванием глазных капель контактные линзы необходимо снять, а через 15 минут их можно снова надеть (см. раздел 4.4).

Если пациент одновременно использует другие офтальмологические препараты местного применения, то их следует применять с интервалом не менее 5 минут.

При перекрытии носослезного канала или закрывании век на 2 минуты системное всасывание снижается. Это может приводить к ослаблению системных побочных эффектов и повышению местной активности.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1;
- реактивное заболевание дыхательных путей, в том числе бронхиальная астма или бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких;
- синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени без контроля искусственного водителя ритма, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Ксалаком следует применять не чаще одного раза в день, так как более частое введение латанопроста приводит к ослаблению снижающего ВГД эффекта.

При пропуске одной дозы, следующую дозу следует вводить в обычное время.

Если пациент одновременно использует другие глазные капли, то их следует применять с интервалом по крайней мере 5 минут.

В состав препарата Ксалаком входит бензалкония хлорид, который может абсорбироваться контактными линзами. Имеются сообщения о развитии точечной кератопатии и/или токсической язвенной кератопатии, а также на фоне применения бензалкония хлорида может возникнуть раздражение глаз и обесцвечивание мягких контактных линз. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов, применяющих Ксалаком часто или длительно, у которых отмечается сухость слизистой оболочки глаз или состояния, повреждающие роговицу. Перед закапыванием капель контактные линзы необходимо снять и снова установить их через 15 минут.

Латанопрост

Изменение содержания коричневого пигмента

Латанопрост может вызывать постепенное увеличение содержания коричневого пигмента в радужке. Как и при применении латанопроста в виде глазных капель, при применении препарата Ксалаком увеличение пигментации радужки отмечали в 16-20 % случаев среди всех пациентов, получавших Ксалаком в течение года (оценка на основании фотографий).

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 коричневый цвет. В большинстве случаев изменение цвета является незначительным и может не быть установлено клинически. Усиление пигментации радужной оболочки одного или обоих глаз наблюдается, главным образом, у пациентов со смешанным цветом радужки, содержащим в основе коричневый цвет. Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки; накопления пигмента в трабекулярной сети или в передней камере глаза не отмечено.

При определении степени пигментации радужки в течение более 5 лет не выявлено нежелательных последствий усиления пигментации даже при продолжении терапии латанопростом. У пациентов степень снижения ВГД была одинаковой вне зависимости от наличия или отсутствия усиления пигментации радужки. Следовательно, лечение латанопростом можно продолжать и в случаях усиления пигментации радужки. Такие пациенты должны находиться под регулярным наблюдением и, в зависимости от клинической ситуации, лечение может быть прекращено.

Усиление пигментации радужки обычно наблюдается в течение первого года после начала лечения, редко – в течение второго или третьего года. После четвертого года лечения этот эффект не наблюдался. Скорость прогрессирования пигментации со временем снижается и стабилизируется через 5 лет. В более отдаленные сроки эффекты повышенной пигментации радужки не изучались. После прекращения лечения усиления коричневой пигментации радужки не отмечалось, однако изменение цвета глаз может оказаться необратимым.

У пациентов, применяющих капли только в один глаз, возможно развитие гетерохромии, которая также может быть необратимой.

Изменения ресниц и пушковых волос

В связи с применением латанопроста описаны случаи потемнения кожи век, которое может быть обратимым.

Латанопрост может вызвать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

Тимолол

При местном применении β -адреноблокаторов могут наблюдаться такие же нежелательные реакции, как и при их системном применении. Пациентов с тяжелыми заболеваниями

сердца в анамнезе следует постоянно наблюдать с целью своевременного выявления симптомов сердечной недостаточности. При местном применении тимолола могут возникнуть следующие реакции со стороны сердца и системы дыхания: прогрессирование стенокардии Принцметала, а также периферических и центральных циркуляторных нарушений, гипотензия, сердечная недостаточность с летальным исходом, тяжелые реакции со стороны дыхательной системы, в т.ч. бронхоспазм с летальным исходом у больных бронхиальной астмой, брадикардия.

Перед проведением обширного хирургического вмешательства следует обсудить целесообразность постепенной отмены β -адреноблокаторов. Препараты этой группы нарушают способность сердца к ответной реакции на рефлекторную β -адренергическую стимуляцию, что может повысить риск при общем наркозе. Описаны случаи затяжного тяжелого снижения артериального давления во время наркоза и трудности при восстановлении и поддержании сердечных сокращений. Во время операции эффекты β -адреноблокаторов могут быть ликвидированы с помощью достаточных доз агонистов адренорецепторов.

Лекарственные средства с β -адреноблокирующим эффектом могут заблокировать системный агонистический эффект, например эпинефрина. Необходимо предупредить анестезиолога о том, что пациент получает тимолол.

β -адреноблокаторы могут усилить гипогликемическое действие противодиабетических средств и маскировать симптомы и проявления гипогликемии. Их следует применять с осторожностью у больных со спонтанной гипогликемией или сахарным диабетом (особенно лабильного течения), получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь.

Терапия β -адреноблокаторами может маскировать некоторые основные симптомы и проявления гипертиреоза. Резкое прекращение лечения может вызвать обострение этого заболевания.

При лечении β -адреноблокаторами у больных с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно усиление ответа при повторном контакте с этими аллергенами. При этом эпинефрин в обычных дозах, применяющихся для купирования анафилактических реакций, может оказаться неэффективным.

В редких случаях тимолол вызывал усиление мышечной слабости у пациентов с миастения *gravis* или миастеническими симптомами (например, диплопией, птозом, генерализованной слабостью).

При применении средств, снижающих ВГД, описаны случаи отслойки сосудистой оболочки после фильтрационных процедур – фистулизирующих операций (трабекулэктомия и ее

модификации, синусотомия с диатермотрабекулоспазмом, непроникающая глубокая склерэктомия и другие фистулизирующие операции, которые создают новые или стимулируют существующие пути оттока внутриглазной жидкости).

С осторожностью

Воспалительная, неоваскулярная, закрытоугольная глаукома, открытоугольная глаукома в сочетании с псевдофакией, пигментная глаукома (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакия, псевдофакия с разрывом задней капсулы хрусталика, пациенты с известными факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в том числе цистоидного); герпетическим кератитом в анамнезе; атриовентрикулярная блокада I степени (β -адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса в сердечной мышце); нарушения периферического кровообращения (например, тяжелые формы синдрома Рейно или болезни Рейно).

Следует избегать применения препарата Ксалаком у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландина $F_{2\alpha}$.

Тимолол следует с осторожностью применять у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и только в случаях, когда потенциальная польза от применения препарата для пациента превышает риск.

С осторожностью следует применять Ксалаком у пациентов с заболеваниями роговицы, так как препарат может вызвать сухость слизистой оболочки глаз.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие препарата Ксалаком с другими препаратами специально не изучалось.

При применении препарата Ксалаком у пациентов, получающих β -адреноблокатор внутрь, возможно более выраженное снижение ВГД или усиление системных проявлений β -адреноблокаторов, поэтому одновременное местное применение двух и более β -адреноблокаторов не рекомендуется.

При одновременном закапывании в глаза двух аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

При одновременном применении тимолола с эпинефрином иногда развивался мидриаз.

При сочетании тимолола с перечисленными ниже препаратами возможно аддитивное действие со снижением артериального давления и/или выраженной брадикардии:

- блокаторы «медленных» кальциевых каналов;
- средства, вызывающие снижение содержания катехоламинов, или β -адреноблокаторы;
- антиаритмические средства (в том числе амиодарон);
- сердечные гликозиды;
- гуанетидин.

Сообщалось об усилении действия системных β -адреноблокаторов (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессия) при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP2D6 (например, хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

β -адреноблокаторы могут усилить гипогликемическое действие гипогликемических лекарственных средств.

При внезапной отмене клонидина отмечается повышение артериального давления. Данная реакция может усиливаться при одновременном применении с β -адреноблокаторами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Адекватных контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

При проведении эпидемиологических исследований при применении β -адреноблокаторов внутри не было отмечено случаев пороков развития плода, однако риск задержки внутриутробного развития был повышен. Кроме того, выявляли симптомы β -адреноблокирующего действия (такие как, брадикардия, снижение артериального давления, нарушение дыхательной функции и гипогликемия) у новорожденных, матери которых во время беременности принимали β -адреноблокаторы. В случае, если беременная женщина получала терапию β -адреноблокаторами, следует проводить тщательный мониторинг состояния новорожденного в первые дни после рождения. В связи с этим применение препарата Ксалаком во время беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Латанопрост и его метаболиты могут выделяться в грудное молоко. Тимолол, при применении в форме глазных капель, также обнаруживали в грудном молоке. Учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также важность применения препарата для матери, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо отменить препарат.

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

Применение глазных капель может вызвать проходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большая часть нежелательных реакций, связанных с латанопростом, затрагивает систему органов зрения. По данным, полученным в результате проведения дополнительной фазы опорных исследований препарата Ксалаком, у 16–20 % пациентов происходило усиление пигментации радужной оболочки, которое может быть необратимым. В открытом 5-летнем исследовании безопасности латанопроста пигментация радужной оболочки развивалась у 33 % пациентов (см. раздел 4.4). Другие нежелательные реакции со стороны органа зрения были в основном кратковременными и возникали во время введения дозы препарата. У тимолола наиболее серьезные побочные реакции имеют системный характер и включают брадикардию, аритмию, застойную сердечную недостаточность, бронхоспазм и аллергические реакции. Как и в случае других офтальмологических препаратов для местного применения, тимолол после всасывания попадает в систему кровообращения. В результате могут возникать такие же нежелательные эффекты, как и при приеме системных бета-адреноблокаторов. Частота возникновения системных нежелательных лекарственных реакций после местного применения на глазах ниже, чем при системном введении. Перечисленные нежелательные реакции включают реакции, которые характерны для всего класса офтальмологических бета-адреноблокаторов.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	$\geq 10 \%$
Частые	$\geq 1 \%$ и $< 10 \%$
Нечастые	$\geq 0,1 \%$ и $< 1 \%$
Редкие	$\geq 0,01 \%$ и $< 0,1 \%$
Очень редкие	$< 0,01 \%$

Нарушения со стороны органа зрения: очень частые - усиление пигментации радужки, катаракта; частые: нарушение зрения, блефарит, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в том числе, ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотофобия, выпадение полей зрения, повышенное слезообразование; нечастые: гипертрихоз (изменение ресниц и пушковых волос, удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц); неизвестно: изменения рефракции.

Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частые - сахарный диабет, гиперхолестеринемия.

Нарушения со стороны психики: частые - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: частые - головная боль.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - повышение артериального давления.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые - сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматохалазион и др.), заболевания кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частые - артрит.

Ниже перечислены другие нежелательные явления, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком (помимо указанных выше).

Латанопрост:

Нарушения со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); преходящие точечные эрозии эпителия роговицы*, отек век, кератит, точечный кератит*; отек роговицы*, удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос; ирит/увеит*; макулярный отек (у пациентов с афакией, у пациентов с псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или у пациентов с факторами риска развития макулярного отека), в т.ч. цистовидный*; трихиаз*; затуманенное зрение*, фотофобия*, изменения в периорбитальной области и век, приводящие к углублению борозды верхнего века*, периорбитальный отек, кисты радужной оболочки*.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца, стенокардия, нестабильная стенокардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, зуд*, потемнение кожи век и местные кожные реакции на веках.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма (в том числе острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе)*, одышка*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия*, артралгия*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: неспецифические боли в груди*.

Инфекции: герпетический кератит.

*Побочные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период.

Тимолол (в форме глазных капель):

Нарушения со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, анафилактические реакции, крапивница, кожный зуд, локализованная и генерализованная сыпь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: анорексия, скрытые симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Нарушения со стороны психики: изменения поведения и психические расстройства, в том числе спутанность сознания, галлюцинации, тревога, дезориентация, нервозность, потеря памяти, бессонница, депрессия и ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: ишемия головного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения, головокружение, усиление симптомов миастении gravis, парестезия, сонливость, головная боль, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: цистоидный макулярный отек, снижение чувствительности роговицы; симптомы и признаки раздражения глаз (например, ощущение жжения, зуд, ощущение песка в глазах, повышенное слезотечение, покраснение), блефарит, кератит, затуманенность зрения, сухость слизистой оболочки глаз, эрозии роговицы, отслойка сосудистой оболочки после фильтрационных хирургических вмешательств; птоз, нарушения зрения, в том числе изменение рефракции и диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: аритмия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, остановка сердца, блокада внутрисердечной проводимости, ощущение сердцебиения, прогрессирование стенокардии.

Нарушения со стороны сосудов: перемежающаяся хромота, похолодание рук и ног, снижение артериального давления, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм (в основном, у больных с предшествующими бронхоспастическими заболеваниями), кашель, одышка, заложенность носа, отек легких и дыхательная недостаточность.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение вкусовых ощущений, диспепсия, тошнота, рвота, боль в области живота, ретроперитонеальный фиброз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, псевдопемфигоид, кожная сыпь, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: системная красная волчанка и миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: снижение либидо, импотенция, нарушение сексуальной функции и болезнь Пейрони.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения/утомляемость, боль в груди, отеки.

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

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

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

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

Тел./Факс: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <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

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

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

4.9. Передозировка

Ниже приведена информация о передозировке компонентами препарата:

Латанопрост

Помимо раздражения глаз и гиперемии конъюнктивы, другие нежелательные изменения со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не известны.

При случайном приеме латанопроста внутрь следует учитывать следующую информацию: один флакон с 2,5 мл раствора содержит 125 мкг латанопроста. Более 90 % латанопроста метаболизируется при первом прохождении 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, утомляемость, «приливы» и потливость. Данные симптомы разрешаются через 4 часа после прекращения инфузии. У больных бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в глаза в дозе, в 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывало бронхоспазма.

Тимолол

Описаны случаи непреднамеренной передозировки глазных капель тимолола, в результате чего наблюдались системные эффекты, сходные с таковыми при системном применении β -адреноблокаторов: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм и остановка сердца (см. раздел 4.8).

В исследовании *in vitro* было показано, что при диализе тимолол легко выводится из плазмы или цельной крови.

У больных с почечной недостаточностью тимолол диализировался хуже.

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство комбинированное

(простагландин $F_{2\alpha}$ аналог синтетический + β -адреноблокатор)

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия

В состав препарата Ксалаком входят два активных компонента - латанопрост и тимолол. Механизм снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у этих компонентов различен, что обеспечивает дополнительное снижение ВГД по сравнению с эффектом, достигающимся при применении каждого из этих компонентов в виде монотерапии.

Латанопрост - аналог простагландина $F_{2\alpha}$ - является селективным агонистом рецепторов простаноида FP и снижает ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть. Установлено, что латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и проницаемость гематоофтальмического барьера. В течение краткосрочного лечения латанопрост не вызывает просачивания флюоресцина в задний сегмент глаза при псевдофакии. При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Тимолол - неселективный β_1 - и β_2 -адреноблокатор, который не обладает значимой внутренней симпатомиметической активностью, не оказывает прямого угнетающего влияния на миокард или местного анестезирующего (мембраностабилизирующего) эффекта.

Блокада β -адренорецепторов вызывает снижение сердечного выброса у здоровых людей и больных с заболеваниями сердца. У больных с тяжелым нарушением функции миокарда β -адреноблокаторы могут ингибировать стимулирующий эффект симпатической нервной системы, необходимый для адекватной работы сердца.

Блокада β -адренорецепторов в бронхах и бронхиолах приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей под влиянием парасимпатической нервной системы. Подобный эффект может оказаться опасным для больных бронхиальной астмой и другими бронхоспастическими заболеваниями (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение тимолола в виде глазных капель вызывает снижение повышенного и нормального ВГД независимо от наличия или отсутствия глаукомы. Повышенное ВГД является основным фактором риска глаукоматозного выпадения полей зрения. Чем выше ВГД, тем выше вероятность глаукоматозного выпадения полей зрения и повреждения зрительного нерва.

Точный механизм снижения ВГД под действием тимолола не установлен. Результаты тонографии и флюорофотометрии свидетельствуют о том, что основной механизм действия может быть связан с уменьшением образования водянистой влаги. Однако в некоторых

исследования отмечено также небольшое увеличение оттока. Кроме того, возможен также механизм угнетения увеличенного синтеза циклической АМФ, вызванного эндогенной β -адренергической стимуляцией. Не отмечено какого-либо влияния тимолола на проницаемость гематоофтальмического барьера.

Действие комбинации латанопроста и тимолола начинается в течение часа, а максимальный эффект наблюдается в течение 6-8 часов.

При многократном применении адекватное снижение ВГД сохраняется в течение 24 ч после введения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетических взаимодействий между латанопростом и тимололом не установлено, хотя через 1-4 часа после применения комбинированного препарата концентрация кислоты латанопроста в водянистой влаге была примерно в два раза выше, чем при монотерапии.

Латанопрост:

Всасывание

Латанопрост, являясь пролекарственной формой, всасывается через роговицу, где происходит его гидролиз до биологически активной кислоты. Установлено, что концентрация в водянистой влаге достигает максимума примерно через два часа после местного применения.

Распределение

Объем распределения составляет $0,16 \pm 0,02$ л/кг. Кислота латанопроста определяется в водянистой влаге в течение первых 4 часов, а в плазме – только в течение первого часа после местного применения.

Метаболизм

Латанопрост подвергается гидролизу в роговице под действием эстераз с образованием биологически активной кислоты. Кислота латанопроста, поступающая в системный кровоток, метаболизируется, в основном, в печени путем β -окисления жирных кислот с образованием 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболитов.

Выведение

Кислота латанопроста быстро выводится из плазмы – период полувыведения ($t_{1/2}$) = 17 мин. Плазменный клиренс составляет 0,40 л/ч/кг. Системный клиренс составляет примерно 7 мл/мин/кг. После местного применения глазных капель системная биодоступность кислоты латанопроста составляет 45 %. Связь с белками плазмы крови составляет 87 %. Метаболиты выводятся, в основном, почками: после местного применения с мочой выводится примерно 88 % введенной дозы.

Тимолол:

Концентрация тимолола в водянистой влаге достигает максимума примерно через 1 час после применения глазных капель. Часть дозы подвергается системному всасыванию, и максимальная концентрация в плазме, составляющая 1 нг/мл, достигается через 10-20 минут после применения препарата по одной капле в каждый глаз один раз в сутки (300 мкг/сут). Период полувыведения тимолола из плазмы составляет около 6 часов. Тимолол активно метаболизируется в печени. Метаболиты, а также некоторое количество неизмененного тимолола, выводятся с мочой.

5.3. Данные доклинической безопасности

Профили безопасности в отношении глаз и всего организма отдельных компонентов препарата хорошо изучены. Не наблюдалось нежелательных офтальмологических или системных эффектов у кроликов, которым местно вводили фиксированную комбинацию или одновременно вводили офтальмологические растворы латанопроста и тимолола. Фармакологические, генотоксические исследования безопасности и исследования канцерогенности каждого компонента не выявили каких-либо особых рисков для человека. Латанопрост не оказывал влияния на заживление ран роговицы глаза кролика, тогда как тимолол ингибировал этот процесс в глазах кроликов и обезьян при введении чаще, чем 1 раз в сутки.

Для латанопроста не выявлено влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс и наличия тератогенного действия у крыс и кроликов. Не наблюдалось эмбриотоксического действия у крыс после внутривенного введения доз до 250 мкг/кг/сут. Однако латанопрост проявлял эмбриофетальную токсичность, которая характеризовалась повышенной частотой поздних резорбций и выкидышей и снижением массы плодов у кроликов при внутривенном введении дозы 5 мкг/кг/сут. (что приблизительно в 100 раз выше терапевтической дозы), а также более высоких доз. Тимолол не оказывал воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок крыс и не демонстрировал наличие тератогенного потенциала у мышей, крыс и кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид (в виде 50% раствора)

Натрия гидрофосфат безводный

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Натрия хлорид

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 4.2.

6.3. Срок годности (срок хранения)

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте.

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 флакону с инструкцией по применению (листом-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.

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

Перед использованием необходимо удалить предупреждающий несанкционированное вскрытие колпачок.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

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

+1 724-514-1800

www.viatris.com

Viатris Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

www.viатris.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@viатris.com

www.viатris.com, www.viатris.ru

Республика Беларусь

Представительство общества с ограниченной ответственностью «MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH» (Швейцарская Конфедерация)

220039, Республика Беларусь, Минск, ул. Воронянского 7А, офис 905

Телефон: +375 17 377 43 12

Электронная почта: infosafety.cis@viатris.com

Республика Казахстан

Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмбХ»

050051, Казахстан, г. Алматы, пр. Достык 97, офис 8

Телефон: +7 727 2641794

Электронная почта: infosafety.cis@viатris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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