

ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению лекарственного препарата****КСАЛАМАКС ИНКАМФАРМ****Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** КСАЛАМАКС ИНКАМФАРМ**Международное непатентованное наименование:** Латанопрост.**Лекарственная форма:** капли глазные.**Химическое название:** Изопропил-(Z)-(7)-{(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-дигидрокси-2- [3R-(3 - гидрокси-5 -фенил)пентил] циклопентил} -5 -гептеноат.**Состав***Действующее вещество:*

Латанопрост 0,05 мг

Вспомогательные вещества:

Бензалкония хлорид 0,20 мг

Натрия хлорид 4,10 мг

Натрия дигидрофосфата дигидрат 5,20 мг

Натрия гидрофосфат 4,74 мг

Вода очищенная до 1 мл

Описание: прозрачный бесцветный раствор.**Фармакологическая группа:** средства, применяемые в офтальмологии; противоглаукомные препараты и миотические средства; аналоги простагландинов.**Код АТХ:** S01EE01**Фармакологическое действие*****Фармакодинамика***Механизм действия

Латанопрост является аналогом простагландина $F_{2\alpha}$ и селективным агонистом рецепторов FP (простагландина F), ВГД путем увеличения оттока водянистой влаги, главным образом увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть. Не оказывает достоверного влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет на гематоофтальмический барьер.

При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную систему.

Фармакодинамические эффекты

Снижение внутриглазного давления начинается через 3–4 часа после введения препарата, максимальный эффект отмечается через 8–12 часов, продолжительность гипотензивного

действия – около 24 часов.

Латанопрост не оказывает существенного влияния на выработку внутриглазной жидкости.

Латанопрост не оказывает влияния на гемато-водный барьер. При краткосрочном применении у пациентов с псевдофакией латанопрост не вызывал просачивания флуоресцеина в задний сегмент глаза. Латанопрост в терапевтических дозах не оказывает значимого фармакологического воздействия на сердечно-сосудистую или дыхательную систему.

Клиническая эффективность и безопасность

Опорные исследования показали, что латанопрост 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 эpineффрином), 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 латанопроста 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 (CO)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Среднее изменение относительно исходного уровня через 12 недель лечения † (CO)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-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 (CO)	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 † (CO)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-значения в сравнении с группой терапии тимололом	0,6957	0,1317		

CO - стандартное отклонение.

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Латанопрост (молекулярная масса 432,58) представляет собой пролекарство, этерифицированное изопропиловой группой, неактивен; после гидролиза до кислотной формы (кислоты латанопроста) становится биологически активным.

Хорошо проникает через роговицу и полностью гидролизуеться при попадании в водянистую влагу.

Распределение

Максимальная концентрация латанопроста в водянистой влаге достигает примерно через 2 часа после местного применения препарата.

Распределяется, в первую очередь, в первом сегменте глаза, в конъюнктиве и веках. Лишь незначительное количество препарата достигает задней камеры глаза.

Биотрансформация

В тканях глаза кислота латанопроста практически не метаболизируется; биотрансформация происходит, главным образом, в печени.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы составляет 17 минут.

Основные метаболиты – 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранорметаболиты не обладают или обладают слабой биологической активностью и выводятся в основном с мочой.

Дети

Фармакокинетические исследования латанопроста проведены у 22 взрослых и 25 детей (в возрасте от 1 до 18) с офтальмогипертензией и глаукомой. Все возрастные группы получали латанопрост в концентрации 0,005% по одной капле в каждый глаз в течение не менее 2 недель. Экспозиция латанопроста приблизительно в 2 раза выше у детей в возрасте от 3 до 12 лет по сравнению с взрослыми пациентами и в 6 раз выше у детей в возрасте младше 3 лет.

Профиль безопасности препарата не отличается у детей и взрослых. Время достижения максимальной концентрации кислоты латанопроста в плазме крови составляет 5 минут для всех возрастных групп. Период полувыведения латанопроста у детей такой же, как у взрослых менее 20 минут. В равновесной концентрации не происходит кумуляции кислоты латанопроста в плазме крови.

Показания к применению

КСАЛАМАКС ИНКАМФАРМ применяется для снижения повышенного внутриглазного давления у взрослых и детей в возрасте старше 1 года с открытоугольной глаукомой и

повышенным офтальмотонусом.

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к латанопросту, бензалкония хлориду или другим компонентам препарата. Возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Латанопрост применять с осторожностью пациентам с афакией, псевдоафакией с разрывом задней капсулы хрусталика и факторами риска развития макулярного отёка (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отёка, в том числе цистоидного); пациентам с воспалительной, неоваскулярной глаукомой (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); при бронхиальной астме; с герпетическим кератитом в анамнезе.

Следует избегать применения препарата у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландина F_{2α}. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития ирита/увеита. Существуют ограниченные данные о применении препарата у пациентов, которым планируется оперативное вмешательство по поводу катаракты. В связи с этим у данной группы больных препарат необходимо применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность применения латанопроста во время беременности у человека не установлена. Латанопрост может оказывать токсические эффекты на течение беременности, плод и новорожденного. Применение во время беременности противопоказано.

Лактация

Применение латанопроста в период грудного вскармливания противопоказано, потому что латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

Влияние латанопроста на мужскую и женскую фертильность в исследованиях на животных не обнаружено.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок глаз по 1 капле 1 раз в сутки. 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 одной дозы лечение продолжают по обычной схеме.

Особые группы пациентов

Дети

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

Способ применения

Препарат применяется местно, путем инстилляций в конъюнктивальную полость. 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 инстилляции. Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы и установить их не раньше, чем через 15 минут после введения. При назначении комбинированной терапии (нескольких лекарственных препаратов) глазные капли следует вводить с интервалом не менее 5 минут.

Побочное действие

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

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 ($\geq 1/10$)	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 ($<1/10\ 000$)
Инфекции и инвазии				Герпетический кератит	
Нарушения со стороны нервной системы			Головная боль, головокружение		
Нарушения со стороны органа	Гиперпигментация радужной	Точечный кератит, в основном	Отек века, сухость глаз,	Ирит, отек роговицы, эрозия	Изменения в периорбитальной

зрения	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)	бессимптомный, блефарит, боль в глазу, фотофобия, конъюнктивит	кератит, нечеткость зрения, макулярный отек, включая кистозный макулярный отек, увеит	роговицы, периорбитальный отек, трихиаз, дистихиаз, киста радужной оболочки, местная кожная реакция на веках, потемнение кожи век, псевдопемфигиоид конъюнктивы	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 подкожных тканей			Сыпь	Зуд	

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)
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.

Особые группы пациентов

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. Нежелательные эффекты, которые наблюдались чаще у пациентов детского возраста, чем у взрослых: ринофарингит и лихорадка.

Передозировка

Симптомы

Помимо раздражения слизистой оболочки глаз (гиперемии конъюнктивы или эписклеры) иные нежелательные реакции со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не описаны.

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 вызвала каких-либо симптомов, однако при введении дозы 5,5–10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, утомляемость, «приливы» и потливость. Внутривенное введение латанопроста обезьянам в дозе 500 мкг/кг не вызывало значимых эффектов со стороны

сердечно-сосудистой системы.

Внутривенное введение латанопроста обезьянам вызывало преходящий бронхоспазм. У пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести инстилляцией латанопроста в глаза в дозе, 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывала бронхоспазма.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременной инстилляцией в глаза двух аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение внутриглазное давление (ВГД), поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

Фармацевтически несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсал - преципитация.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

Особые указания

Латанопрост может вызывать постепенное изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужке. До начала лечения пациентов следует проинформировать о возможном необратимом изменении цвета глаз. Лечение только одного глаза может привести к необратимой гетерохромии.

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 развилась пигментация радужки (см. «Побочное действие»). 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 влияния на невусы и лентигу радужной оболочки. Согласно результатам 5-летних исследований, накопления пигмента в склоро-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 должно быть прекращено.

Опыт применения латанопроста в терапии закрытоугольной и врожденной глаукомы, пигментной глаукомы, открытоугольной глаукомы у пациентов с вседозафакией ограничен. Отсутствуют сведения о применении латанопроста в лечении вторичной глаукомы вследствие воспалительных заболеваний глаз и неоваскулярной глаукомы.

Латанопрост не оказывает влияния на величину зрачка.

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, необходимо избегать назначения латанопроста.

Макулярный отёк, в том числе кистозный, отмечался в период терапии латанопростом преимущественно у пациентов с афакией, псевдоафакией, разрывом задней капсулы хрусталика, или у пациентов с факторами риска развития кистозного макулярного отёка (в частности, при диабетической ретинопатии и окклюзии вен сетчатки).

Следует соблюдать осторожность при применении латанопроста пациентами с афакией, псевдоафакией с разрывом задней капсулы или переднекамерными интраокулярными линзами, а также пациентами с известными факторами риска кистозного отёка 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 «Побочное действие»).

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 и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц были обратимы и проходили после прекращения терапии.

КСАЛАМАКС ИНКАМФАРМ содержит бензалкония хлорид, часто используемый в качестве консерванта в офтальмологических лекарственных препаратах. Бензалкония хлорид может вызывать раздражение глаз, точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию, а также абсорбироваться мягкими контактными линзами и обесцвечивать их. Требуется тщательный мониторинг состояния пациентов с синдромом «сухого» глаза или других заболеваний роговицы при длительном применении препарата. Перед применением препарата необходимо снять контактные линзы и снова установить их не ранее чем через 15 минут после инстилляций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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).

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

КСАЛАМАКС ИНКАМФАРМ 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.

Форма выпуска

Капли глазные 0,005 %

По 2,5 мл во флакон из полипропилена, укупоренный пробкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности и крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности или во флакон из полиэтилена, укупоренный пробкой-капельницей из

полиэтилена низкой плотности и крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности.

По одному флакону с инструкцией по применению в пачку картонную.

По три флакона с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

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

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

После вскрытия флакона хранить в течение 28 суток.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Институт молекулярной диагностики «Диафарм»

140009, Московская обл., г. Люберцы, ул. Митрофанова, д. 20а.

Телефоны: (495) 500-18-28, (495) 500-18-38

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Инкамфарм»

Россия, 115088, г. Москва, ул. Новоосаповская, д. 6, пом. 4

Телефон: (495) 287-45-02

www.incomepharm.com