ЛП-№(002138)-(РГ-RU) от 22.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Лекарственный препарат Ксалаком показан к применению у взрослых с 18 лет для снижения 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.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ксалаком у пациентов детского и подросткового возраста не установлены.

Способ применения

Местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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. В случае совместного применения с глазными мазями, мази необходимо применять в последнюю очередь.

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

Системное действие

Как и другие офтальмологические средства для местного применения, Ксалаком подвержен системному всасыванию. Из-за присутствия компонента (тимолола), обладающего активностью блокатора бета-адренергических рецепторов, могут возникать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и иных систем органов того же типа, что и при приеме системных блокаторов бета-адренергических рецепторов. Частота возникновения системных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) после местного применения на глазах ниже, чем при системном введении. Информацию о мерах по снижению системного всасывания см. в разделе 4.2.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца, стенокардией Принцметала и сердечной недостаточностью) и гипотензией следует провести критическую оценку необходимости терапии бета-адреноблокаторами и рассмотреть возможность лечения другими действующими веществами. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо проводить мониторинг на появление признаков усугубления этих заболеваний и нежелательных реакций.

Были получены сообщения о реакциях со стороны сердца и, редко, смерти, связанной с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

сердечной недостаточностью, после применения тимолола.

Нарушения со стороны сосудов

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с тяжелыми нарушениями/заболеваниями периферического кровообращения (т. е., с тяжелыми формами болезни Рейно или синдрома Рейно).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о реакциях со стороны органов дыхания, включая смерть, вызванную бронхоспазмом у пациентов с бронхиальной астмой, после введения некоторых офтальмологических препаратов с бета-адреноблокаторами. Следует с осторожностью применять Ксалаком у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой или умеренной степени и только в том случае, если потенциальная польза превосходит потенциальный риск.

Гипогликемия/сахарный диабет

Следует с осторожностью применять бета-адреноблокаторы у пациентов, подверженных спонтанной гипогликемии, или у пациентов с лабильным диабетом, так как бета-адреноблокаторы способны маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии. Бета-адреноблокаторы также могут маскировать признаки гипертиреоза.

Заболевания роговицы

Офтальмологические препараты бета-адреноблокаторов могут вызывать сухость глаз. Следует проявлять осторожность при применении у пациентов с заболеваниями роговицы.

Другие бета-адреноблокаторы

При использовании тимолола у пациентов, которые уже получают системный бета-блокатор возможно усиление действия на внутриглазное давление или потенцирование эффектов, связанных с системной блокадой бета-адренорецепторов. Следует проводить тщательное наблюдение за ответом таких пациентов на терапию. Не рекомендуется использовать два блокатора бета-адренергических рецепторов для местного применения одновременно (см. раздел 4.5).

Анафилактические реакции

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 адреналин, применяющийся в обычных дозах для купирования анафилактических реакций, может оказаться неэффективным.

Отслойка сосудистой оболочки глаза

О случаях отслойки сосудистой оболочки глаза сообщалось в связи с введением препаратов, подавляющих образование водянистой влаги (например, тимолола, ацетазоламида), после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

операций по улучшению оттока внутриглазной жидкости.

Миастения (миастения гравис)

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

Анестезия при хирургических вмешательствах

Офтальмологические препараты бета-адреноблокаторов могут подавлять системное действие бета-агонистов, например, адреналина. В случае приема пациентом тимолола об этом необходимо сообщить анестезиологу.

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 во время наркоза. 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.

Сопутствующая терапия

Тимолол может взаимодействовать с другими препаратами (см. раздел 4.5).

Другие аналоги простагландинов

Одновременное применение двух или более простагландинов, аналогов простагландинов или производных простагландинов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Изменения пигментации радужной оболочки

Латанопрост может постепенно изменять цвет глаза, повышая содержание коричневого пигмента в радужной оболочке. Так же, как и в случае глазных капель с латанопростом, у 16–20 % всех пациентов, использовавших Ксалаком в течение периода до одного года, наблюдалось усиление пигментации радужной оболочки (выявляемое по фотографиям). Такой эффект преимущественно наблюдался у пациентов со смешанным цветом глаз, т. е., имеющих зеленую и коричневую, желтую и коричневую или голубую/серую и коричневую окраску. Эффект вызван увеличением содержания мелатонина в стромальных меланоцитах радужной оболочки. В типичных случаях коричневая пигментация появляется вокруг зрачка и концентрически распространяется к периферии радужной оболочки больного глаза, при этом вся радужная оболочка или ее части могут приобрести более выраженный коричневый цвет. В течение двух лет лечения в рамках клинических исследований латанопроста у пациентов с однородным голубым, серым, зеленым или коричневым цветом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

глаз регистрировались лишь редкие случаи изменения цвета.

Изменение цвета радужной оболочки происходит медленно и может оставаться незамеченным в течение нескольких месяцев или лет. Оно не было связано с какими-либо симптомами или патологическими изменениями.

После прекращения терапии дальнейшего усиления коричневой пигментации радужной оболочки не отмечалось, однако изменение цвета глаз может оказаться необратимым.

Лечение данным препаратом не оказывало влияния на невусы и лентиго радужной оболочки.

Накопления пигмента в трабекулярной сети или в какой-либо области передней камеры глаза нее наблюдалось. Однако следует регулярно проводить осмотр пациентов и, в зависимости от клинической ситуации, при очень сильном изменении пигментации радужной оболочки лечение может быть отменено.

Перед назначением лечения следует проинформировать пациента о возможности изменения цвета глаза. При введении препарата только в один глаз может возникнуть необратимая гетерохромия.

Изменения век и ресниц

В связи с применением латанопроста сообщалось о потемнении кожи век, которое может быть обратимым.

Латанопрост может вызывать постепенное изменение ресниц и пушковых волосков; эти изменения включают удлинение, утолщение, усиление пигментации и увеличение количества ресниц или волосков, а также неправильное направление роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

Глаукома

Отсутствуют документально оформленные данные о применении латанопроста при воспалительной, неоваскулярной или хронической закрытоугольной глаукоме, при открытоугольной глаукоме у пациентов с псевдофакией и при пигментной глаукоме. Латанопрост не оказывает или оказывает незначительное влияние на зрачок, но опыт применения при острых приступах закрытоугольной глаукомы отсутствует. Поэтому рекомендуется использовать Ксалаком при этих состояниях с осторожностью, пока не будет накоплен достаточный клинический опыт.

Герпетический кератит

Следует с осторожностью применять латанопрост у пациентов с герпетическим кератитом в анамнезе. Латанопрост не следует применять в случае активного кератита, вызванного простым герпесом, а также у пациентов, у которых в анамнезе имеется рецидивирующий герпетический кератит, особенно вызванный аналогами простагландинов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Макулярный отек

Сообщалось о случаях макулярного отека, в том числе кистозного макулярного отека, при лечении латанопростом. Эти явления главным образом возникали у пациентов с афакией, у лиц с псевдофакией и разрывом задней капсулы хрусталика или у пациентов с известными факторами риска кистозного макулярного отека. В связи с этим Ксалаком должен применяться у таких пациентов с осторожностью.

Консервант

Ксалаком содержит бензалкония хлорид, который часто используют в качестве консерванта в офтальмологических препаратах. Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию и может вызывать раздражение глаз. У пациентов с синдромом сухого глаза или при наличии поврежденной роговицы, требуется тщательный мониторинг при частом или длительном применении препарата Ксалаком.

Контактные линзы

Контактные линзы могут абсорбировать бензалкония хлорид, который, как известно, изменяет цвет мягких контактных линз. Контактные линзы следует снять перед введением препарата Ксалаком, но можно снова надеть через 15 минут (см. раздел 4.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специфичных исследований межлекарственных взаимодействий для препарата Ксалаком не проводилось.

Сообщалось о парадоксальном повышении внутриглазного давления после одновременного офтальмологического применения двух аналогов простагландинов. Таким образом, одновременное применение двух или более простагландинов, аналогов простагландинов или производных простагландинов не рекомендуется.

Имеется вероятность развития нежелательных явлений, приводящих к гипотензии и/или выраженной брадикардии при одновременном использовании офтальмологического раствора бета-адреноблокатора с пероральными блокаторами кальциевых каналов, блокаторами бета-адренергических рецепторов, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), сердечными гликозидами, парасимпатомиметическими средствами, гуанетидином.

Сообщалось об усилении системной блокады бета-адренергических рецепторов (например, понижении частоты сердечных сокращений, депрессии) при комбинированной терапии ингибиторами цитохрома CYP2D6 (например, хинидином, флуоксетином, пароксетином) и тимололом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Воздействие на внутриглазное давление или известные эффекты системной блокады бета-адренергических рецепторов могут усиливаться при применении препарата Ксалаком у пациентов, которые уже принимают пероральный блокатор бета-адренергических рецепторов. Не рекомендуется принимать два или более топических блокаторов бета-адренергических рецепторов одновременно.

Были зарегистрированы случаи мидриаза, вызванного сопутствующим применением офтальмологических бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрина).

При приеме бета-адреноблокаторов может усиливаться гипертензивная реакция на резкую отмену клонидина.

Бета-адреноблокаторы способны усиливать гипогликемическое действие противодиабетических средств. Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипогликемии (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Латанопрост

Достаточных данных о применении латанопроста у беременных женщин нет. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Тимолол

Не имеется достаточных данных о применении тимолола у беременных женщин. Тимолол не следует применять во время беременности, кроме случаев отсутствия альтернативных вариантов терапии. Информацию о мерах по снижению системного всасывания см. в разделе 4.2.

Эпидемиологические исследования не выявили эффектов, вызывающих пороки развития, но продемонстрировали риск замедления внутриутробного роста при пероральном приеме бета-адреноблокаторов. Кроме того, при использовании бета-адреноблокаторов до родоразрешения у новорожденных были отмечены признаки и симптомы блокады бета-адренергических рецепторов (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия). В случае использования препарата Ксалаком до родоразрешения следует проводить тщательное наблюдение новорожденного во время первых дней жизни. Применение препарата Ксалаком во время беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Лактация

Бета-адреноблокаторы выделяются в грудное молоко. Однако маловероятно, что при терапевтических дозах тимолола, используемых в глазных каплях, в грудном молоке будет присутствовать количество препарата, достаточное для развития клинических симптомов блокады бета-адренергических рецепторов у младенцев. Информацию о мерах по снижению системного всасывания см. в разделе 4.2.

Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Таким образом, Ксалаком не следует применять у женщин, кормящих грудью.

Фертильность

В исследованиях на животных не было обнаружено какого-либо влияния латанопроста или тимолола на репродуктивную функцию самцов или самок.

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

Ксалаком оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Как и в случае других глазных препаратов, закапывание глазных капель может вызывать временную потерю четкости зрения. Пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами до разрешения этого эффекта.

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 развилась 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведен список связанных с лечением нежелательных реакций, которые наблюдались в ходе клинических исследований препарата Ксалаком.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: 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) или неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным):

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследованиях препарата Ксалаком

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)**	**Частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных)**
Нарушения со стороны органа зрения	Усиление пигментации радужки, катаракта	Нарушение зрения, блефарит, конъюнктивит, поражение конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, конъюнктивальная инъекция, раздражение глаза (в том числе, ощущение жжения и зуд в глазах), боль в	Гипертрихоз (изменение ресниц и пушковых волос, удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц)			Изменения рефракции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследованиях препарата Ксалаком

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)**	**Частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных)**
		глазах, фотофобия, выпадение полей зрения, слезотечение				
Инфекции и инвазии		Синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции				
Нарушения метаболизма и питания		Сахарный диабет, гиперхолестеринемия				
Психические нарушения		Депрессия				
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль				
Нарушения со стороны сердца		Повышение артериального давления				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматохалазион и др.), заболевания кожи				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Артрит				

Информация о дополнительных нежелательных реакциях, специфичных для применения отдельных компонентов препарата Ксалаком, была получена из клинических исследований, спонтанных сообщений или доступных публикаций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нежелательные явления, специфичные для латанопроста:

Таблица 2. Нежелательные реакции латанопроста

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
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. кистозный макулярный отек*; трихиаз*; затуманивание зрения*, фотофобия*, изменения в периорбитальной области и век, приводящие к углублению борозды верхнего века*, периорбитальный отек, кисты радужной оболочки*.
Нарушения со стороны сердца	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*
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, рвота **
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия*, артралгия*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Неспецифические боли в груди*
Инфекции и инвазии	Герпетический кератит

* Побочные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период

** Побочные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период с предполагаемой частотой нечасто

Нежелательные явления, специфичные для тимолола:

Таблица 3. Нежелательные реакции тимолола (в форме глазных капель)

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Системные аллергические реакции, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, анафилактические реакции, крапивница, кожный зуд, локализованная и генерализованная сыпь
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, скрытые симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Таблица 3. Нежелательные реакции тимолола (в форме глазных капель)

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Психические нарушения	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 миастения гравис, парестезия, сонливость, головная боль, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Кистозный макулярный отек, снижение чувствительности роговицы; симптомы и признаки раздражения глаз (например, ощущение жжения, зуд, ощущение песка в глазах, повышенное слезотечение, покраснение), блефарит, кератит, затуманивание зрения, сухость слизистой оболочки глаз, эрозии роговицы, отслойка сосудистой оболочки после операций по улучшению оттока внутриглазной жидкости; птоз, нарушения зрения, в том числе изменение рефракции и диплопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	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
Желудочно-кишечные нарушения	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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Системная красная волчанка и миалгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Снижение либидо, импотенция, нарушение сексуальной функции и болезнь Пейрони
Общие нарушения и реакции 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375 17 2420029

Факс: +375 17 2420029

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 (7172) 78-99-02

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz/

4.9. Передозировка

Данных о передозировке препарата Ксалаком у человека нет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Симптомы

Симптомы системной передозировки тимолола: брадикардия, гипотензия, бронхоспазм и остановка сердца.

Помимо раздражения слизистой оболочки глаз и конъюнктивальной инъекции, другие нежелательные явления со стороны органа зрения или системные побочные эффекты при передозировке латанопроста неизвестны.

Лечение

При возникновении симптомов передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

При случайном приеме внутрь следует учитывать следующую информацию: исследования показали, что тимолол плохо выводится при диализе. При необходимости следует использовать желудочный зонд. Латанопрост интенсивно 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, повышенная утомляемость, приливы и потливость. Эти явления были легкими или умеренными по степени тяжести и разрешались без лечения в течение 4 часов после прекращения инфузии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противоглаукомные препараты и миотические средства; бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия

Ксалаком содержит два компонента: латанопрост и тимолола малеат. Оба эти компонента снижают повышенное внутриглазное давление (ВГД), действуя через разные механизмы, и комбинированный эффект приводит к дополнительному снижению ВГД по сравнению с использованием каждого компонента в виде монотерапии.

Латанопрост представляет собой аналог простагландина $F_{2\alpha}$, является селективным агонистом простаноидных рецепторов FP, который снижает ВГД, усиливая отток внутриглазной жидкости. Основной механизм действия — это увеличение увеосклерального оттока. У человека также наблюдалось небольшое усиление оттока жидкости за счет снижения сопротивления оттоку со стороны трабекулярной сети. Латанопрост не оказывает существенного влияния на выработку внутриглазной жидкости, гематоофтальмический барьер или внутриглазное кровообращение. Флуоресцентная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ангиография показала, что длительное введение латанопроста в глаза обезьянам, перенесшим экстракапсулярную экстракцию хрусталика, не влияло на кровеносные сосуды сетчатки. Во время краткосрочного лечения у пациентов с псевдофакией латанопрост не вызывал утечки флуоресцеина в задний отдел глаза.

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

Тимолол - неселективный β1- и β2-адреноблокатор, который не обладает значимой симпатомиметической активностью, не оказывает прямого угнетающего влияния на миокард или мембраностабилизирующего эффекта. Тимолол снижает ВГД за счет уменьшения выработки внутриглазной жидкости в ресничном эпителии. Блокада β-адренорецепторов вызывает снижение сердечного выброса у здоровых людей и пациентов с заболеваниями сердца. У пациентов 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 пациентов 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 действия не до конца выяснен, но возможно ингибирование повышенного синтеза циклического АМФ, вызванного эндогенными бета-адренергическими стимулами. Для тимолола не показано наличие существенного влияния на проницаемость гематоофтальмического барьера для белков плазмы. У кроликов тимолол не оказывал действия на регуляцию местного глазного кровообращения после длительного лечения.

Фармакодинамические эффекты

Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях по определению диапазона доз Ксалаком вызывал существенно более выраженное снижение среднесуточного ВГД по сравнению с латанопростом и тимололом, вводимыми 1 раз в сутки в виде монотерапии. В двух должным образом контролируемых двойных слепых клинических исследованиях длительностью шесть месяцев эффект снижения ВГД под действием препарата Ксалаком сравнивали с монотерапией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

латанопростом и тимололом у пациентов с ВГД, по меньшей мере, 25 мм рт. ст. или выше. После подготовительного периода с использованием тимолола продолжительностью 2–4 недели (среднее снижение ВГД от исходного уровня 5 мм рт. ст.) пациенты начинали получать лечение одним из препаратов: Ксалаком, латанопрост и тимолол (2 раза в сутки). Через 6 месяцев терапии наблюдалось дополнительное снижение среднесуточного ВГД на 3,1; 2,0 и 0,6 мм рт ст соответственно. Эффект снижения ВГД, вызванный препаратом Ксалаком, сохранялся в 6-месячном открытом продолжении этих исследований.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что применение препарата в вечернее время может быть более эффективным для снижения ВГД, чем утреннее применение. Однако при выборе рекомендации вечернего или утреннего применения следует уделить достаточное внимание образу жизни пациента и возможности соблюдать назначенный режим.

Начало действия препарата Ксалаком наблюдается в течение одного часа, а максимальный эффект достигается в течение 6–8 часов. Показано, что после многократных доз достаточный эффект снижения ВГД сохраняется до 24 часов после введения препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

Латанопрост

Абсорбция

Латанопрост представляет собой изопропиловый эфир и является пролекарством, которое само по себе неактивно, но после гидролиза до кислоты эстеразами, расположенными в роговице, латанопрост приобретает биологическую активность. Пролекарство хорошо всасывается через роговицу и полностью гидролизованным во время прохождения через нее попадает во внутриглазную жидкость.

Распределение

Исследования на людях показывают, что максимальная концентрация во внутриглазной жидкости, примерно 15–30 нг/мл, достигается приблизительно через 2 часа после местного применения латанопроста в виде монотерапии. После местного применения у обезьян латанопрост преимущественно распределяется в переднем сегменте глаза, конъюнктиве и веках.

Латанопрост в форме кислоты имеет клиренс из плазмы 0,40 л/ч/кг и маленький объем распределения 0,16 л/кг, что приводит к короткому периоду полувыведения из плазмы - 17 минут. После местного введения в глаз системная биодоступность латанопроста в форме кислоты составляет 45 %. Связывание латанопроста в форме кислоты с белками плазмы составляет 87 %.

Биотрансформация и элиминация

В глазу латанопрост в форме кислоты практически не подвергается метаболическому превращению. Основной метаболизм происходит в печени. Основные метаболиты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты, не обладают или обладают лишь слабой биологической активностью в исследованиях на животных и выводятся преимущественно с мочой.

Тимолол

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация тимолола во внутриглазной жидкости достигается примерно через 1 час после местного применения глазных капель. Часть дозы всасывается системно, и максимальная концентрация 1 нг/мл в плазме крови достигается через 10–20 минут после местного введения по одной капле в каждый глаз 1 раз в сутки (300 мкг/сут.).

Биотрансформация

Период полувыведения тимолола из плазмы составляет примерно 6 часов. Тимолол подвергается интенсивному метаболическому превращению в печени.

Элиминация

Метаболиты выводятся в моче вместе с некоторым количеством неизмененного тимолола.

Ксалаком

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетических взаимодействий между латанопростом и тимололом не наблюдалось, хотя через 1–4 часа после введения препарата Ксалаком концентрация латанопроста в форме кислоты во внутриглазной жидкости была повышена примерно в 2 раза по сравнению с концентрацией при монотерапии.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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 °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 завинчивающимся колпачком и предохранительным колпачком без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 флакону 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Спешиалти ЭлЭлСи

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

+1 724-514-1800

info@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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.01.2025 № 746
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002138)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10 апреля 2023

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/