

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КСАЛАКОМ
(XALACOM®)

Склад:

діючі речовини: latanoprost/timolol;

1 мл препарату містить латанопрост - 50 мкг; тимололу малеат - еквівалентно 5 мг тимололу;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію дигідрофосфат моногідрат, натрію гідрофосфат безводний, бензалконію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

Фармакотерапевтична група. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби.
S01E D51.

Код АТС

Клінічні характеристики.

Показання. Зниження внутрішньоочного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском, при недостатній відповіді на лікування бета-блокаторами або аналогами простагландину місцевої дії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату;
- захворювання респіраторного тракту, включаючи бронхіальну астму або бронхіальну астму в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень;
- синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня, серцева недостатність, кардіогенний шок;
- період вагітності та годування груддю;
- дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку.

Рекомендована доза – 1 крапля в око (очі) 1 раз на добу.

Якщо дозу пропущено, лікування слід продовжувати наступною запланованою дозою. Доза не повинна перевищувати 1 краплю в око(очі) 1 раз на добу, оскільки при частішому застосуванні латанопросту спостерігається послаблення ефекту зниження внутрішньоочного тиску.

Якщо пацієнту призначено більше одного офтальмологічного лікарського засобу, препарати слід застосовувати як мінімум з 5-хвилинним проміжком.

Побічні реакції. При застосуванні латанопросту більшість побічних ефектів виникає з боку органів зору. Дані розширеної фази основного дослідження застосування Ксалакому свідчать, що у 16-20% пацієнтів виникло посилення пігментації райдужної оболонки, що може бути постійним. У відкритому 5-річному дослідженні безпеки застосування латанопросту у 33% пацієнтів виникла пігментація райдужної оболонки. Інші побічні ефекти, як правило, короткочасні і є дозозалежними. При застосуванні тимололу найсерйозніші побічні ефекти є системними, включаючи брадикардію, аритмію, застійну серцеву недостатність, бронхоспазм та алергічні реакції.

Побічні ефекти, пов'язані з застосуванням Ксалакому, що спостерігались у клінічних дослідженнях, наведені нижче.

Побічні ефекти згруповано залежно від частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10,000$).

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

З боку нервової системи: нечасто - головний біль.

З боку органів зору: дуже часто – посилення пігментації райдужної оболонки; часто – подразнення очей (включаючи печіння, запалення та свербіж), біль в очах; нечасто – почервоніння очей, кон'юнктивіт, нечіткість зору, посилення сльозовиділення, блефарит, порушення стану рогівки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання на шкірі, свербіж.

У клінічних дослідженнях, спонтанних повідомленнях та літературі повідомлялося про окремі побічні ефекти, специфічні щодо окремих компонентів Ксалакому.

Для латанопросту це наступні побічні ефекти.

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку органів зору: зміни повік та пушкового волосся (збільшення довжини, товщини, кількості та посилення пігментації), плямиста епітеліальна ерозія, пери орбітальний набряк, ірит/увеїт, макулярний набряк (у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з артіфакією та відривом задньої капсули кришталика або у пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку), сухість слизової оболонки очей, кератит, набряк рогівки та ерозії, неправильний напрямок вій іноді призводить до подразнення очей.

З боку серця: погіршення перебігу стенокардії, пальпітація.

З боку дихальної системи, органів середостіння та грудної клітки: астма, загострення астми, задишка.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: потемніння шкіри ділянки повік.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: біль у м'язах/кістках.

Порушення загального стану: біль у грудній клітці.

Для тимололу це наступні побічні ефекти.

З боку імунної системи: ознаки та симптоми системної алергічної реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, локалізовані та генералізовані висипання.

З боку психіки: депресія, погіршення пам'яті, зниження лібідо, безсоння, кошмарні сновидіння.

З боку нервової системи: сонливість, парестезія, ішемія головного мозку, інсульт, посилення вираженості ознак та симптомів міастенії *gravis*, непритомні стани.

З боку органів зору: ознаки та симптоми подразнення очей, включаючи кератит, послаблення чутливості рогівки та відчуття сухості в очах, порушення зору, що включають зміни рефракції (в деяких випадках через припинення застосування міотичних препаратів), диплопія, птоз, відшарування судинної оболонки (після фільтраційної хірургії).

З боку серця: пальпітація, аритмія, брадикардія, зупинка серця, блокада серця, застійна серцева недостатність.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія, феномен Рейно, відчуття холоду в кистях та стопах.

З боку респіраторної системи, органів середостіння та грудної клітки: бронхоспазм (переважно у пацієнтів з існуючою бронхоспастичною хворобою), задишка, кашель.

З боку ШКТ: нудота, діарея, диспепсія, сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, псоріатичні висипання або загострення псоріазу.

Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату: астения/стомлюваність, біль у грудній клітці, дзвін у вухах.

Передозування.

Немає даних щодо передозування Ксалакому у людей.

Симптоми при передозуванні тимололу при системному застосуванні: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, зупинка серця. Якщо виникають такі симптоми, слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Дослідження показали, що тимолол не виводиться повністю при діалізі.

Окрім подразнення очей та гіперемії кон'юнктиви, інших побічних ефектів при передозуванні латанопросту не спостерігалось.

Наступна інформація буде корисною, якщо латанопрост випадково прийнято внутрішньо. *Лікування.* За необхідності проводять промивання шлунка. Симптоматичне лікування. Латанопрост значною мірою метаболізується протягом першого проходження через печінку. При внутрішньовенній інфузії у

дозі 3 мкг/кг у здорових добровольців не виникало ніяких симптомів, але застосування дози 5,5-10 мкг/кг супроводжувалося нудотою, абдомінальним болем, запамороченням, втомлюваністю, припливами крові та підвищеною пітливістю. Ці прояви були від легких до помірних за тяжкістю та зникали без проведення лікування протягом 4 годин після завершення інфузії.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Латанопрост

Немає адекватних даних щодо застосування латанопросту у вагітних жінок. Дослідження у тварин показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Тимолол

У добре контрольованих епідеміологічних дослідженнях застосування бета-блокаторів системної дії мальформацій не виявлено, але розвиток деяких фармакологічних ефектів, таких як брадикардія, спостерігався у плодів та новонароджених.

Відповідно, Ксалаком не слід застосовувати протягом періоду вагітності.

Період годування груддю

Тимолол проникає в грудне молоко. Латанопрост та його метаболіти можуть виділятися у грудне молоко. Тому Ксалаком не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не встановлені.

Особливості застосування.

Системні ефекти. Як і інші офтальмологічні препарати для місцевого застосування, Ксалаком може абсорбуватися системно. Оскільки до складу препарату входить бета-адренергічний засіб тимолол, можуть виникати такі ж типи побічних реакцій з боку легеневої та серцево-судинної систем, як і при застосуванні бета-блокаторів системної дії. Серцева недостатність повинна бути адекватно контрольованою перед початком застосування тимололу. Пацієнтів з тяжким захворюванням серця в анамнезі слід спостерігати щодо ознак серцевої недостатності та перевіряти показники пульсу. При застосуванні тимололу малеату повідомлялось про реакції з боку респіраторної системи та серця, включаючи смерть через бронхоспазм у пацієнтів з астмою, та рідко - про смерть внаслідок серцевої недостатності. Бета-блокатори слід призначати з обережністю пацієнтам, схильним до розвитку спонтанної гіпоглікемії або пацієнтам з нестабільним інсулін-залежним цукровим діабетом, оскільки бета-блокатори можуть маскувати ознаки гострої гіпоглікемії та спричиняти погіршення стану при стенокардії Принцметала, тяжких порушеннях кровообігу (центральної та периферичної), артеріальної гіпотензії. Можуть маскувати симптоми гіпертиреозу.

Анафілактичні реакції. Протягом прийому β-блокаторів у пацієнтів з тяжкою анафілактичною реакцією на численні алергени в анамнезі або зі схильністю до такої реакції в анамнезі може спостерігатися відсутність відповіді при введенні адреналіну у звичайних дозах, що застосовується для лікування алергічних реакцій.

Супутня терапія. Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системної β-блокади можуть посилюватися при одночасному призначенні Ксалакому пацієнтам, які вже застосовують перорально β-блокатори. Застосування двох β-блокаторів місцевої дії або двох простагландинів місцевої дії не рекомендовано.

Вплив на орган зору.

Латанопрост

Латанопрост може поступово збільшувати кількість коричневого пігменту в райдужній оболонці. Подібно до лантопросту у формі очних крапель посилення пігментації спостерігалось у 16-20% усіх пацієнтів, які лікувались препаратом Ксалаком протягом одного року (на основі знімків). Цей ефект переважно спостерігається у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки, наприклад, зелено-коричневого, жовто-коричневого або синьо/зелено-коричневого кольорів, і виникає через підвищений

вміст меланіну в стромальних меланоцитах райдужної оболонки ока. Типово, пігментація коричневого кольору навколо зіниці хворого ока поширюється концентрично в напрямку до периферії, але неушкоджена райдужка або її частина може бути забарвлена інтенсивніше в коричневий колір. У пацієнтів із синіми, сірими або коричневими очима такі зміни спостерігалися рідко протягом двох років лікування латанопростом у клінічних дослідженнях.

Зміна кольору райдужної оболонки ока змінюється повільно та може не помічатись протягом кількох місяців чи років; ця зміна не спричиняє виникнення симптомів або розвитку патологічних змін.

Подальшого посилення забарвлення райдужної оболонки в коричневий колір після припинення лікування не спостерігалось, але зміни кольору, що виникли, можуть бути перманентного характеру.

Лікування не чинить впливу на невуси або плями райдужної оболонки.

Накопичення пігменту в трабекулярній сітчастій системі або в іншому місці передньої камери ока не спостерігалось, але пацієнтів слід оглядати регулярно та, залежно від клінічної картини, лікування припиняють, якщо спостерігається посилення пігментації райдужки.

Перед призначенням лікування пацієнта слід поінформувати про можливість розвитку змін кольору очей. При лікуванні одного ока може виникнути перманентна гетерохромія.

Немає підтвердженого досвіду застосування латанопросту при запальній, хронічній закритокутовій або вродженій глаукомі, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з артіфакією та при пігментній глаукомі.

Латанопрост не впливає або впливає незначним чином на зіницю ока, але немає підтвердженого досвіду застосування при гострій закритокутовій глаукомі. Тому, доки не отримано більше досвіду застосування, рекомендовано призначати латанопрост з обережністю при таких станах.

Повідомлялося про розвиток макулярного набряку, включаючи кістозний макулярний набряк, при застосуванні латанопросту. Частіше повідомлялося про такі випадки у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з артіфакією та відривом задньої капсули кришталика або у пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку макулярного набряку. Ксалаком слід призначати з обережністю таким пацієнтам.

Про відшарування судинної оболонки ока повідомлялося при призначенні водних супресантів (наприклад, тимолол, ацетазоламід) після процедур фільтрації.

Використання контактних лінз: Ксалаком містить бензалконію хлорид, який часто застосовують як консервант у препаратах для застосування в офтальмології. Повідомлялося, що бензалконію хлорид спричиняє крапчастий кератит та/або токсичну виразкову кератопатію, може спричинити подразнення очей, а також відомий як знебарвлювач, що може абсорбуватись на контактних лінзах. Це може спричинити зміну кольору м'яких контактних лінз. Бензалконію хлорид може також спричинити подразнення очей. Постійний моніторинг необхідний при частому та тривалому застосуванні Ксалакому в пацієнтів із сухістю слизової оболонки очей або при станах, що супроводжуються ураженням рогівки. Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому лінзи повинні бути зняті перед крапуванням Ксалакому і можуть бути одягнені знову через 15 хвилин.

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

Закрапування очних крапель може спричинити короткочасне порушення зору. Доки зір не нормалізується, не слід керувати автотранспортом та механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Спеціальні дослідження взаємодії Ксалакому з іншими препаратами не проводились.

Повідомлялося про парадоксальне підвищення внутрішньоочного тиску після одночасного застосування двох препаратів-аналогів простагландину. Тому застосування двох або більше простагландинів, аналогів простагландину або похідних простагландину не рекомендовано.

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системної бета-блокади можуть посилюватися при одночасному призначенні Ксалакому пацієнтам, які вже застосовують перорально β-блокатори. Застосовувати два β-блокатори місцевої дії або два простагландину місцевої дії не рекомендовано.

Рідко повідомлялося про розвиток мідріазу, коли тимолол застосовували одночасно з епінефрином.

Існує можливість додаткових ефектів, що призводять до розвитку артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, коли тимолол у вигляді очних крапель призначають одночасно з пероральним прийомом блокаторів кальцієвих каналів, гуанетидином, β -блокаторами, антиаритмічними препаратами, глікозидами дигіталісу або парасимпатоміметиками.

Реакція, що супроводжується артеріальною гіпертензією при раптовій відміні клонідину, може посилюватися при прийомі β -блокаторів.

β -блокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект антидіабетичних препаратів. Прийом β -блокаторів може маскувати ознаки та симптоми гіпоглікемії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. До складу Ксалакому входять 2 діючі речовини: латанопрост та тимололу малеат. Обидва компоненти знижують підвищений внутрішньоочний тиск шляхом різних механізмів дії, поєднані ефекти призводять до більш вираженого зниження внутрішньоочного тиску порівняно з монотерапією кожним із них. Латанопрост, аналог простагландину $F_{2\alpha}$, є селективним агоністом простагландинових FP-рецепторів, що знижує внутрішньоочний тиск шляхом посилення відтоку водянистої вологи. Основний механізм дії полягає у підвищенні увеосклерального відтоку. Крім того, повідомлялось про дещо посилений відтік (зниження опору до відтоку в трабекулах) у чоловіків. Латанопрост не чинить суттєвого впливу на продукцію водянистої вологи та на гематоводний бар'єр або на внутрішньоочну циркуляцію крові. Тривале застосування латанопросту у мавп, яким було проведено екстракапсулярну екстракцію кришталика, не чинило впливу на судини сітківки ока, згідно з даними флуоресцентної ангиографії. Латанопрост не індукував витік флуоресцину в задньому сегменті ока у пацієнтів з артіфакією протягом короткого курсу лікування.

Тимолол є блокатором β -1 та β -2 - адренергічних рецепторів, що не має значущої прямої симпатоміметичної дії, прямого депресивного впливу на міокард та мембраностабілізуючої активності. Тимолол знижує внутрішньоочний тиск шляхом зниження утворення водянистої вологи в циліарному епітелію. Точний механізм дії не встановлено, але є ймовірною інгібіція посиленого синтезу АМФ, що спричинена ендогенною стимуляцією адренергічних β -рецепторів.

Тимолол не чинить значного впливу на проникність гематоводного бар'єра щодо білків плазми крові. У кролів тимолол не впливав на місцевий кровотік ока після тривалого застосування.

Клінічно значущі фармакодинамічні ефекти.

У дослідженнях підбору дози Ксалаком виявляв значно більше зниження показника середнього денного внутрішньоочного тиску, порівняно з монотерапією латанопростом або тимололом при призначенні 1 раз на добу. У двох добре контрольованих, подвійних сліпих шестимісячних клінічних дослідженнях ефект зниження внутрішньоочного тиску Ксалакому порівнювали з ефектом при монотерапії латанопростом та тимололом у пацієнтів з показником внутрішньоочного тиску як мінімум 25 мм рт. ст. або вище. Після 2-4 тижнів періоду виведення тимололу (середнє зниження внутрішньоочного тиску становило 5 мм рт.ст.), додаткове зниження середнього показника денного внутрішньоочного тиску на 3,1, 2,0 та 0,6 мм рт.ст. спостерігалось через 6 місяців лікування Ксалакомом, латанопростом та тимололом (2 рази на добу) відповідно.

Ефект зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при застосуванні Ксалакому підтримувався через 6 місяців після розширення даних відкритих досліджень.

Існуючі дані показують, що застосування препарату ввечері може бути ефективнішим щодо зниження внутрішньоочного тиску, ніж при застосуванні зранку. Однак при розгляді рекомендацій щодо застосування препарату вранці чи ввечері слід брати до уваги спосіб життя пацієнта та ймовірну згоду. Слід пам'ятати, що у випадку недостатньої ефективності комбінованого препарату може бути ефективним призначення окремо тимололу 2 рази на добу та латанопросту 1 раз на добу, що спостерігалось у дослідженнях.

Початок дії Ксалакому настає протягом однієї години, максимальний ефект триває від 6 до 8 годин. Ефект адекватного зниження внутрішньоочного тиску триває до 24 годин у випадку тривалого лікування.

Фармакокінетика.

Латанопрост. Латанопрост є пропрепаратом ізопропілового ефіру, що по суті неактивний, але після гідролізу ефірами в рогівці стає біологічно активною кислотою латанопросту. Неактивний латанопрост добре абсорбується через рогівку, і як усі препарати, що надходять у водянисту вологу, гідролізується протягом проходження через рогівку. Дослідження у чоловіків показали, що максимальна концентрація водяної вологи (приблизно 15-30 нг/мл) досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування латанопросту як монотерапії. Після місцевого застосування у мавп латанопрост розподіляється, головним чином, в передньому сегменті ока, кон'юнктиві та повіках.

Кліренс із плазми крові кислоти латанопросту становить 0,40 л/год/кг; об'єм розподілу незначний - 0,16 л/кг, що призводить до швидкого періоду напіввиведення із плазми крові (17 хвилин). Після місцевого застосування в офтальмології системна біодоступність латанопросту становить 45%. Кислота латанопросту зв'язується з білками плазми крові на 87%.

Метаболізм кислоти латанопросту в оці практично відсутній. Основний метаболізм відбувається в печінці. Головні метаболіти (1,2-динор та 1,2,3,4-тетранор) не мають або мають лише слабку біологічну активність (дослідження у тварин) та екскретуються переважно з сечею.

Тимолол. Максимальна концентрація тимололу в водянистій волозі досягається приблизно через годину після місцевого застосування очних крапель. Частина дози абсорбується системно; максимальна концентрація в плазмі крові становить 1 нг/мл і досягається через 10-20 хвилин після місцевого застосування однієї краплі в кожне око 1 раз на добу (300 мкг/добу). Період напіввиведення тимололу із плазми крові становить приблизно 6 годин. Тимолол екстенсивно метаболізується в печінці. Метаболіти екскретуються із сечею у вигляді незміненого тимололу.

Ксалаком. Фармакологічних взаємодій між латанопростом та тимололом не спостерігалось, незважаючи на підвищення концентрації кислоти латанопросту у водянистій волозі майже в 2 рази після застосування Ксалакому порівняно з монотерапією.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, вільний від механічних частинок.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2-8 °С в захищеному від світла, недоступному для дітей місці. Відкритий флакон зберігати при температурі 15-25 °С, використати впродовж 4 тижнів.

Упаковка. По 2,5 мл у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія Н.В., Бельгія.

Місцезнаходження. Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium.