

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСАЛАТАН®

(XALATAN®)

Склад:

діюча речовина: латанопрост;

1 мл розчину крапель очних містить 50 мкг латанопросту;

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

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Офтальмологічні препарати. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТХ S01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина латанопрост, аналог простагландину F_{2a}, є селективним агоністом простаноїдного рецептора FP, який знижує внутрішньоочний тиск шляхом збільшення відтоку водянистої вологи. Зниження внутрішньоочного тиску у людини починається приблизно через 3-4 години після введення препарату, а максимальний ефект відзначається через 8-12 годин. Гіпотензивна дія триває протягом щонайменше 24 годин.

Базові дослідження показали, що Ксалатан® є ефективним у якості монотерапії. Крім того, були проведені клінічні дослідження комбінованого застосування препарату. Вони включали дослідження, які показали, що латанопрост ефективний у комбінації з бета-адреноблокаторами (тимолол). Короткострокові (1 або 2 тижні) дослідження показують, що дія латанопросту є адитивною при застосуванні у комбінації з адренергічними агоністами (дипіваліл епінефрину), пероральними інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламід) та щонайменше частково адитивною при застосуванні з холінергічними агоністами (пілокарпін).

Клінічні дослідження показали, що латанопрост не впливає значним чином на продукування

внутрішньоочної рідини. Не було виявлено жодного впливу латанопросту на гематоофтальмологічний бар'єр.

Латанопрост не спричиняв витікання флуоресцеїну в задньому сегменті псевдофакічних очей людини протягом короткострокового лікування.

Не було виявлено будь-якого значущого фармакологічного впливу латанопросту у клінічних дозах на серцево-судинну та дихальну системи.

Діти.

Ефективність препарату Ксалатан® у пацієнтів дитячого віку ≤ 18 років було продемонстровано у 12-тижневому подвійному маскованому клінічному дослідженні латанопросту порівняно з тимололом у 107 пацієнтів, яким було поставлено діагноз внутрішньоочна гіпертензія та дитяча глаукома. У цьому дослідженні гестаційний вік новонароджених повинен був становити щонайменше 36 тижнів. Пацієнти отримували 0,005 % латанопрост один раз на добу або 0,5 % тимолол (або на вибір 0,25 % для пацієнтів віком до 3 років) двічі на добу. Первинною кінцевою точкою ефективності було середнє зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) відносно початкового значення на 12-му тижні дослідження. Середні показники зниження ВОТ у групах пацієнтів, які отримували латанопрост та тимолол, були подібними. В усіх досліджуваних вікових групах (від народження до 3 років, від 3 до 12 років та від 12 до 18 років) показники середнього зниження ВОТ на 12-му тижні дослідження у пацієнтів, які отримували латанопрост, та пацієнтів, які отримували тимолол, були подібними. Проте дані ефективності латанопросту у віковій групі пацієнтів від народження до 3 років було отримано тільки для 13 пацієнтів та не було показано жодної значущої ефективності у 4 пацієнтів, які представляли у клінічному дослідженні вікову групу від народження до 1 року. Дані щодо застосування недоношеним новонародженим дітям (народжених раніше 36 тижня вагітності) відсутні.

Показники зниження ВОТ у підгрупі пацієнтів з первинною вродженою глаукомою/глаукомою немовлят (ПВГ) були подібними у пацієнтів, які отримували латанопрост, та пацієнтів, які отримували тимолол. Результати у підгрупі не-ПВГ (тобто пацієнтів, які мали, наприклад, ювенільну відкритокутову глаукому, афакічну глаукому) та хворих на ПВГ були подібними.

Вплив на ВОТ проявлявся після першого тижня лікування (див. таблицю) та зберігався протягом 12 тижнів дослідження, так само як і у дорослих.

Таблиця: Зниження ВОТ (мм рт. ст.) на 12-й тиждень дослідження залежно від групи активного лікування та початкового діагнозу				
	Латанопрост N=53		Тимолол N=54	
Середнє початкове значення (СП)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням†(СП)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-значення порівняно з тимололом	0,2056			
	ПВГ N=28	Не-ПВГ N=25	ПВГ N=26	Не-ПВГ N=28
Середнє початкове значення (СП)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Зміна на 12-й тиждень порівняно із середнім початковим значенням†(СП)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-значення порівняно з тимололом	0,6957	0,1317		

СП - стандартна похибка.

[†]Скоригований розрахунковий показник на основі моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Латанопрост (молекулярна маса 432,58) – це ізопропіловий ефір активної речовини, тобто проліки, які самі по собі є неактивними, але після гідролізу з утворенням кислоти латанопросту він стає біологічно активним.

Проліки добре проникають через рогівку, і всі ліки, які потрапляють у внутрішньоочну рідину, гідролізуються при проходженні через рогівку.

-

Розподіл.

Дослідження у людини показали, що максимальна концентрація у внутрішньоочній рідині досягається приблизно через 2 години після місцевого застосування.

Біотрансформація та виведення.

У оці практично не відбувається метаболізму кислоти латанопросту. Основний метаболізм препарату відбувається у печінці. У людини період напіввиведення з плазми становить 17 хвилин.

Діти.

Проводилося відкрите дослідження фармакокінетики концентрацій кислоти латанопросту у плазмі крові у дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку (від новонароджених до дітей віком до 18 років) з внутрішньоочною гіпертензією та глаукомою. Пацієнти у всіх вікових групах

отримували лікування 0,005 % латанопростом по одній краплі в кожне око протягом мінімум 2 тижнів. Системний вплив кислоти латанопросту був приблизно вдвічі вищим у пацієнтів віком від 3 до < 12 років та в 6 разів вищим у дітей віком до 3 років, ніж у дорослих пацієнтів, але при цьому зберігався широкий резерв безпеки препарату щодо виникнення системних небажаних ефектів. Медіана часу, необхідного для досягнення пікової концентрації препарату у плазмі, становила 5 хвилин після застосування дози препарату в усіх вікових групах. Медіана періоду напіввиведення препарату з плазми була невеликою (менше 20 хвилин), подібною для дітей та дорослих пацієнтів, що обумовлювало відсутність накопичення кислоти латанопросту в системі кровообігу за умов стійкої рівноваги.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у дорослих пацієнтів, включаючи пацієнтів літнього віку, з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньоочним тиском.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів дитячого віку з підвищеним внутрішньоочним тиском та дитячою глаукомою.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до будь-якого компонента препарату Ксалатан®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вичерпні дані про взаємодію з іншими лікарськими засобами відсутні.

Повідомлялося про парадоксальне підвищення внутрішньоочного тиску після одночасного очного застосування двох аналогів простагландинів. Тому не рекомендується одночасно застосовувати два або більше простагландинів, аналогів простагландинів або їх похідних.

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Ксалатан® може спричинити поступову зміну кольору очей за рахунок збільшення кількості коричневого пігменту у райдужній оболонці ока. Ще до початку лікування слід проінформувати пацієнтів про можливість перманентної зміни кольору очей. Лікування лише одного ока може призвести до перманентної гетерохромії.

Зміна кольору очей спостерігається переважно у хворих зі змішаним забарвленням райдужної оболонки, наприклад, синьо-коричнєве, сіро-коричнєве, жовто-коричнєве або зелено-коричнєве. У дослідженнях латанопросту поява зміни кольору зазвичай відбувалася протягом

перших 8 місяців лікування, рідко – протягом другого або третього року та не спостерігалася після четвертого року лікування. Прогресування пігментації райдужної оболонки з часом знижується і стабілізується через 5 років. Ефект посилення пігментації після 5 років лікування препаратом не оцінювався. У відкритому 5-річному дослідженні безпеки латанопросту у 33 % пацієнтів було зареєстроване посилення пігментації райдужної оболонки ока (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни кольору райдужки у більшості випадків незначні і часто є непомітними з клінічної точки зору. Частота випадків у пацієнтів зі змішаним кольором райдужки коливалася від 7 % до 85 %, причому пацієнти з жовто-коричневим кольором райдужки мали найбільшу частоту. Зміни кольору очей не спостерігалася у пацієнтів з однорідним блакитним кольором очей та були рідкісними у пацієнтів з однорідним сірим, зеленим або коричневим кольором очей.

Зміна кольору відбувається через підвищення вмісту меланіну у стромальних меланоцитах райдужки, а не через збільшення кількості меланоцитів. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці поширюється концентрично у напрямку периферії ураженого ока, проте уся райдужна оболонка або її частини можуть набувати більш коричневого кольору. Після припинення лікування подальше посилення коричневої пігментації райдужки не спостерігалася. На даний час у клінічних дослідженнях не було отримано даних, що це явище пов'язано з будь-якими симптомами або патологічними змінами.

При наявності невосків або веснянок на райдужній оболонці не відзначалося їх зміни під впливом терапії. У клінічних дослідженнях не спостерігалася накопичення пігменту у трабекулярній сітці або у будь-якому іншому відділі передньої камери ока. Результати 5 років клінічного застосування препарату вказують на те, що збільшення пігментації райдужної оболонки не зумовлює клінічних ускладнень і застосування препарату Ксалатан® можна продовжувати у випадку, якщо відбулася зміна пігментації райдужки. Однак пацієнтам слід проходити регулярні обстеження та, якщо клінічна ситуація того вимагатиме, лікування препаратом Ксалатан® слід припинити.

Досвід застосування препарату Ксалатан® обмежений при хронічній закритокутовій глаукомі, відкритокутовій глаукомі у пацієнтів з псевдофакією, а також при пігментній глаукомі. На даний час відсутні дані про застосування препарату Ксалатан® при запальній та неоваскулярній глаукомі або при запальних захворюваннях очей. Ксалатан® не проявляє або проявляє незначний вплив на зіницю, проте дані про застосування препарату при гострих нападах закритокутової глаукоми відсутні. У зв'язку з цим при таких станах рекомендується застосовувати Ксалатан® з обережністю, поки не буде отримано більше даних.

Дані дослідження щодо застосування препарату Ксалатан® під час періопераційного періоду при хірургічному лікуванні катаракти обмежені. Таким пацієнтам Ксалатан® слід застосовувати з обережністю.

Ксалатан® необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з герпетичним кератитом в анамнезі, але його застосування слід уникати у випадках активного кератиту, спричиненого вірусом простого герпесу, та пацієнтам з рецидивуючим герпетичним кератитом в анамнезі, особливо пов'язаного з аналогами простагландинів.

Надходили повідомлення про випадки макулярного набряку (див. розділ «Побічні реакції»), головним чином у пацієнтів з афакією, у пацієнтів з псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, а також у пацієнтів з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку (такими як діабетична ретинопатія та оклюзія вен сітківки). Ксалатан® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, пацієнтам з

псевдофакією та розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами, або пацієнтам з відомими факторами ризику кістозного макулярного набряку.

Ксалатан® можна застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими факторами ризику розвитку ірити/uveїту.

Досвід застосування препарату пацієнтам з бронхіальною астмою обмежений, хоча протягом постреєстраційного періоду повідомлялося про деякі випадки загострення бронхіальної астми та/або задишки. Поки не накопичено достатнього клінічного досвіду, призначати препарат пацієнтам з бронхіальною астмою слід з обережністю, див. також розділ «Побічні реакції».

Спостерігалися зміни кольору шкіри у періорбітальній ділянці, причому більшість випадків відзначена у японських пацієнтів. Наявні на даний час дані свідчать про те, що зміна забарвлення шкіри у періорбітальній ділянці не є постійною, і в деяких випадках вона зникла під час продовження лікування препаратом Ксалатан®.

Латанопрост може поступово змінювати вії та пушкове волосся навколо ока, в яке вводився препарат, а також у прилеглих ділянках; до цих змін відносяться збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості волосин у віях або пушковому волоссі, а також ріст вій у неправильному напрямку. Зміни у віях є оборотними та зникають після припинення прийому препарату.

Консервант.

Ксалатан® містить бензалконію хлорид, який часто використовується як консервант в офтальмологічних препаратах. Різниця у профілі небажаних ефектів у дітей у порівнянні з дорослими відповідно до обмежених наявних даних немає. У цілому, однак, реакція очей на подразник у дітей сильніша, ніж у дорослих. Через подразнення можливе порушення режиму лікування у дітей. Надходили повідомлення, що бензалконію хлорид спричиняв подразнення ока, симптом сухого ока та може впливати на слезову плівку та поверхню рогівки. Необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із сухістю очей та пацієнтам, у яких може бути пошкоджена рогівка. При тривалому застосуванні необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів.

Контактні лінзи.

Контактні лінзи можуть абсорбувати бензалконію хлорид, тому їх слід знімати перед застосуванням препарату Ксалатан®, але можна одягати через 15 хвилин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

 Безпека цього лікарського засобу для застосування вагітним жінкам не встановлена. Його фармакологічна дія становить потенційний ризик для протікання вагітності, для плода або новонародженого. У зв'язку з цим Ксалатан® не слід використовувати у період вагітності.

Годування груддю.

Латанопрост та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко, тому матерям, які годують груддю, слід припинити лікування препаратом Ксалатан® або призупинити годування груддю.

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

Ксалатан® має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Як і застосування інших препаратів, закапування очних крапель може спричинити тимчасову нечіткість зору. Поки цей ефект не мине, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих, у тому числі осіб літнього віку.

Рекомендована терапія: по 1 краплі в уражене око 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при застосуванні препарату Ксалатан® ввечері.

Ксалатан® не слід застосовувати частіше, ніж 1 раз на добу, оскільки показано, що при частішому застосуванні зменшується ефективність зниження внутрішньоочного тиску.

У разі пропуску дози слід продовжити лікування, прийнявши наступну дозу у звичайний час.

Спосіб застосування.

Як і для будь-яких крапель очних, для зменшення можливої системної абсорбції при закапуванні рекомендується впродовж 1 хвилини стискати слізний мішок у ділянці медіального кута ока (оклюзія слізних точок). Це необхідно робити одразу ж після закапування кожної краплі.

Перед закапуванням крапель очних слід знімати контактні лінзи та встановлювати їх знову можна через 15 хвилин.

При застосуванні кількох офтальмологічних засобів місцевої дії препарати слід застосовувати з інтервалом щонайменше 5 хвилин.

Діти. Ксалатан® можна застосовувати пацієнтам дитячого віку з таким самим дозуванням, як і для дорослих.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату у віковій групі до 1 року дуже обмежені (4 пацієнти) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Відсутні доступні дані щодо застосування недоношеним немовлятам (народженим раніше 36 тижня вагітності).

У дітей вікової групи від народження до 3 років, які страждають головним чином на первинну вроджену глаукому, хірургічне втручання (наприклад, трабекулотомія/гоніотомія) залишається методом першої лінії.

Довгострокова безпека застосування препарату дітям не встановлена.

Передозування.

Симптоми.

Окрім подразнення ока та кон'юнктивальної гіперемії, інших побічних ефектів з боку очей при передозуванні препарату Ксалатан® не зафіксовано.

Лікування.

Наступна інформація може бути корисною у разі випадкового проковтування препарату Ксалатан®. В одному флаконі міститься 125 мкг латанопросту. Більш ніж 90 % метаболізується при першому проходженні через печінку. Внутрішньовенна інфузія препарату у дозі 3 мкг/кг здоровим добровольцям не спричиняла появи будь-яких симптомів, однак у дозі 5,5–10 мкг/кг спричиняла нудоту, біль у животі, запаморочення, підвищену втомлюваність, припливи та пітливість.

Однак при застосуванні місцево в очі доз латанопросту, які в 7 разів перевищують клінічну дозу препарату Ксалатан®, у пацієнтів з помірною бронхіальною астмою не спостерігалось бронхостенозу.

У разі передозування препарату Ксалатан® слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Більшість небажаних явищ пов'язана з органами зору. У відкритому 5-річному дослідженні латанопросту у 33 % пацієнтів була зареєстрована зміна пігментації райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»). Інші офтальмологічні небажані явища зазвичай є тимчасовими і виникають після введення препарату.

Небажані явища розподілені на категорії залежно від частоти, з якою вони трапляються, наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна встановити на підставі наявних даних).

Інфекційні та паразитарні захворювання

Рідко: герпетичний кератит*§.

Розлади з боку нервової системи

Нечасто: головний біль*; запаморочення*.

Розлади з боку органів зору

Дуже часто: гіперпігментація райдужної оболонки; легка або помірна гіперемія кон'юнктиви; подразнення ока (печіння з відчуттям «піску в очах», свербіж, печіння та

відчуття стороннього тіла в оці); зміни у віях та пушковому волоссі повік (збільшення довжини, товщини, пігментації та кількості вій).

Часто: точковий кератит, переважно безсимптомний; блефарит; біль в очах; фотофобія; кон'юнктивіт*.

Нечасто: набряк повік; сухість очей; кератит*; нечіткість зору; макулярний набряк, включаючи кістозний макулярний набряк*; увеїт*.

Рідко: ірит*; набряк рогівки*; ерозія рогівки; періорбітальний набряк; трихіаз*; дистихіаз; кіста райдужної оболонки*§; місцева шкірна реакція на повіках; потемніння пальпебральної шкіри повік; псевдопемфігоїд очної кон'юнктиви*§.

Дуже рідко: періорбітальні зміни та зміни повік, що призводять до поглиблення складки повік.

Розлади з боку серця

Нечасто: стенокардія; прискорене серцебиття*.

Дуже рідко: нестабільна стенокардія.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: бронхіальна астма*; задишка*.

Рідко: загострення бронхіальної астми.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Нечасто: нудота*; блювання*.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висипання на шкірі.

Рідко: свербіж.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія*, артралгія*.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Нечасто: біль у грудях*.

* Побічна реакція на препарат, виявлена в післяреєстраційному періоді.

§ Частота побічної реакції на препарат оцінювалася за «Правилом трьох».

Найвні дуже рідкісні повідомлення про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку із застосуванням очних крапель, що містять фосфат, у деяких пацієнтів, у яких була значно пошкоджена рогівка.

Діти.

У двох короткотермінових клінічних дослідженнях (є 12 тижнів), у яких брали участь 93 (25 та 68) пацієнти дитячого віку, профіль безпеки препарату був подібним до дорослих та не було виявлено нових небажаних явищ. Короткострокові профілі безпеки у різних підгрупах пацієнтів дитячого віку були також подібними (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У пацієнтів дитячого віку частіше, ніж у дорослих, спостерігаються такі небажані явища: назофарингіт та підвищення температури тіла.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції.

Термін придатності. 3 роки.

-

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2-8 °C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Після першого відкриття флакон зберігати при температурі не вище 25 °C та використати протягом 4 тижнів.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуриг Бельгія/Pfizer Manufacturing Belgium.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія/Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.