Ксалаком



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Латанопрост
- Тимолол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН МНН] Википедия[МНН МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
латанопрост	50 мкг
тимолола малеат	6.83 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора) - 200 мкг, натрия гидрофосфат безводный - 2.89 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 6.39 мг, натрия хлорид - 4.1 мг, вода д/и - до 1 мл.

2.5 мл - флакон-капельницы полиэтиленовые (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоглаукомный комбинированный препарат, в состав которого входят два активных компонента - латанопрост и тимолол. Механизм снижения повышенного ВГД у латанопроста и тимолола различен, что обеспечивает дополнительное снижение ВГД по сравнению с эффектом применения каждого из этих компонентов в качестве монотерапии.

Латанопрост - аналог простагландина $F_{2\alpha}$ - является селективным агонистом рецепторов простаноида FP и снижает ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть. Латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и

проницаемость гематоофтальмического барьера.

В течение кратковременного лечения латанопрост не вызывает просачивания флюоресцина в задний сегмент глаза при псевдофакии. При применении в терапевтических дозах не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Тимолол - неселективный бета$_1$- и бета$_2$-адреноблокатор. Не обладает значимой внутренней симпатомиметической активностью, не оказывает прямого депрессивного действия на миокард, не обладает мембраностабилизирующей и местноанестезирующей активностью.

Блокада β-адренорецепторов вызывает снижение сердечного выброса у здоровых людей и пациентов с заболеваниями сердца. У пациентов с тяжелым нарушением функции миокарда бета-адреноблокаторы могут ингибировать стимулирующее действие симпатической нервной системы, необходимое для адекватной работы сердца.

Блокада β-адренорецепторов в бронхах и бронхиолах приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей под воздействием парасимпатической нервной системы. Подобный эффект может оказаться опасным для пациентов с бронхиальной астмой и другими бронхоспастическими заболеваниями.

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

Точный механизм снижения ВГД под действием тимолола малеата не установлен. Результаты тонографии и флюорометрии свидетельствуют о том, что основной механизм действия может быть связан с уменьшением образования водянистой влаги. Однако в некоторых исследованиях отмечено также и небольшое увеличение оттока водянистой влаги. Кроме того, возможно угнетение увеличенного синтеза циклической АМФ, вызванного эндогенной β-адренергической стимуляцией. Не отмечено какого-либо влияния тимолола на проницаемость гематоофтальмического барьера.

Действие препарата Ксалаком наступает в течение первого часа после применения, максимальный эффект отмечается в течение 6-8 ч. При многократном применении адекватное снижение ВГД сохраняется в течение 24 ч после введения.

Фармакокинетика

Не установлено фармакокинетического взаимодействия между латанопростом и тимолола малеатом, хотя через 1-4 ч после применения Ксалакома концентрация кислоты латанопроста в водянистой влаге была примерно в 2 раза выше, чем при монотерапии.

Латанопрост

Всасывание

Латанопрост, являясь пролекарством, хорошо проникает через роговицу, при этом гидролизуется до биологически активной формы (кислоты). C_{max} в водянистой влаге достигается через 2 ч после местного применения. Системная биодоступность кислоты латанопроста после местного применения глазных капель составляет 45%.

Распределение

V_d составляет 0.16±0.02 л/кг. Кислота латанопроста определяется в водянистой влаге в течение первых 4 ч, а в плазме крови - только в течение первого часа после местного применения. Связывание с белками плазмы крови составляет 87%.

Метаболизм

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

Выведение

Кислота латанопроста быстро выводится из плазмы крови. $T_{1/2}$ составляет 17 мин. Плазменный клиренс составляет 0.4 л/ч/кг. Системный клиренс составляет приблизительно 7 мл/мин/кг. Метаболиты выводятся, в основном, почками: после местного применения с мочой выводится около 88% дозы.

Тимолола малеат

Всасывание

C_{max} тимолола малеата в водянистой влаге достигается через 1 ч. Часть дозы подвергается системному всасыванию и через 10-20 мин после местного применения препарата по 1 капле в каждый глаз 1 раз/сут (300 мкг/сут) в плазме крови достигается C_{max}, составляющая 1 нг/мл.

Метаболизм и выведение

Тимолола малеат активно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ тимолола малеата из плазмы составляет около 6 ч. Метаболиты, а также некоторое количество неизмененного тимолола малеата, выводятся почками.

Показания к применению:

— для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом при недостаточной эффективности монотерапии латанопростом или тимололом.

Относится к болезням:

- Глаукома

Противопоказания:

— реактивные заболевания дыхательных путей (в т.ч. бронхиальная астма или указание на ее наличие в анамнезе);

— ХОБЛ тяжелого течения;

— синусовая брадикардия;

— СССУ;

— синоатриальная блокада;

— AV-блокада II и III степени без контроля искусственного водителя ритма;

— клинически выраженная сердечная недостаточность;

— кардиогенный шок;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);

— повышенная чувствительность к латанопросту, тимололу или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат при воспалительной, неоваскулярной, закрытоугольной глаукоме, открытоугольной глаукоме в сочетании с псевдофакией, пигментной глаукоме (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакии, псевдофакии с разрывом задней капсулы хрусталика; у пациентов с известными факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного); герпетическом кератите в анамнезе; AV-блокаде I степени (бета-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса в сердечной мышце); нарушениях периферического кровообращения (например, тяжелые формы синдрома Рейно или болезни Рейно); у пациентов с заболеваниями роговицы, т.к. препарат может вызвать сухость слизистой оболочки глаз.

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

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

Способ применения и дозы:

Взрослым (включая пациентов пожилого возраста) - по 1 капле в пораженный глаз(а) 1 раз/сут.

Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инстилляции каждой капли рекомендуется надавить на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке, в течение 2 мин.

Побочное действие:

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень часто ≥10%, часто ≥1% и <10%, нечасто ≥0.1% и <1%, редко ≥0.01% и <0.1%, очень редко <0.01%.

Со стороны органа зрения: очень часто - усиление пигментации радужки; часто - нарушение зрения, блефарит, катаракта, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в т.ч. ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотофобия, выпадение полей зрения, повышенное слезообразование.

Со стороны эндокринной системы: часто - сахарный диабет.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперхолестеринемия.

Психические нарушения: часто - депрессия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение АД.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто - гипертрихоз, сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматохалазис и др.).

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артрит.

Инфекции и инвазии: часто - синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции.

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

Латанопрост

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; 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. цистоидный; изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза; затуманенное зрение, фотофобия, изменения в периорбитальной области и век, приводящие к углублению борозды верхнего века, периорбитальный отек, кисты радужной оболочки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение стенокардии у пациентов с ИБС, ощущение сердцебиения.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции на веках.

Со стороны нервной системы: головокружение.

Со стороны дыхательной системы: астма (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах, боли в суставах.

Инфекции и инвазии: герпетический кератит.

Прочие: неспецифические боли в груди.

Тимолол (в форме глазных капель)

Аллергические реакции: системные аллергические реакции, в т.ч. анафилаксия, ангионевротический отек, анафилактические реакции, крапивница, кожный зуд, локализованная и генерализованная сыпь.

Со стороны обмена веществ: скрытые симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Психические нарушения: изменения поведения и психические расстройства, в т.ч. спутанность сознания, галлюцинации, тревога, дезориентация, нервозность, симптомы депрессии, потеря памяти, бессонница, депрессия и ночные кошмары.

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

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

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, AV-блокада, хроническая сердечная недостаточность, остановка сердца, блокада внутрисердечной проводимости, ощущение сердцебиения, прогрессирование стенокардии, перемежающаяся хромота, похолодание рук и ног, снижение АД, синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в основном, у пациентов с предшествующими бронхоспастическими заболеваниями), кашель, одышка, заложенность носа, отек легких и дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений, диспепсия, тошнота, рвота, боль в области живота, ретроперитонеальный фиброз.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: алопеция, псевдопемфигоид, кожная сыпь, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

Со стороны костно-мышечной системы: СКВ, миалгия.

Со стороны половой системы: снижение либидо, импотенция, нарушение сексуальной функции и болезнь Пейрони.

Прочие: анорексия, астения/утомляемость, боль в груди, отеки.

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

Передозировка:

Латанопрост

Симптомы: помимо раздражения глаз и гиперемии конъюнктивы другие нежелательные изменения со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не известны.

При случайном приеме внутрь латанопроста следует учитывать, что 1 флакон с 2.5 мл раствора содержит 125 мкг латанопроста. Более 90% препарата метаболизируется при "первом прохождении" через печень. В/в инфузия в дозе 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала каких-либо симптомов, однако при введении в дозе 5.5-10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, утомляемость, приливы и потливость. Данные симптомы разрешаются через 4 ч после прекращения инфузии. У пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в дозе, в 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывало бронхоспазма.

Тимолола малеат

Симптомы: описаны случаи непреднамеренной передозировки глазных капель тимолола малеата, в результате чего наблюдались эффекты, сходные с таковыми при системном применении бета-адреноблокаторов: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца.

В исследовании in vitro было показано, что при диализе тимолола малеат легко выводится из плазмы или цельной крови. У пациентов с почечной недостаточностью тимолола малеат диализировался хуже.

Лечение: при передозировке Ксалакома проводят симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось.

При проведении эпидемиологических исследований при применении бета-адреноблокаторов внутрь не было отмечено случаев пороков развития плода, однако риск задержки внутриутробного развития был повышен. Кроме того, выявляли симптомы бета-адреноблокирующего действия (такие как, брадикардия, снижение АД, нарушение дыхательной функции и гипогликемия) у новорожденных, матери которых при беременности принимали бета-адреноблокаторы. Если беременная женщина получала терапию бета-адреноблокаторами, следует проводить тщательный мониторинг состояния новорожденного в первые дни после рождения. В связи с этим применение препарата Ксалаком при беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Латанопрост и его метаболиты могут выделяться с грудным молоком; тимолола малеат при применении в форме глазных капель также обнаруживали в грудном молоке. Учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также важность применения препарата для матери, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или отмене препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Взаимодействие препарата Ксалаком с другими препаратами специально не изучалось.

Не рекомендуется одновременное с Ксалакомом применение внутрь других бета-адреноблокаторов, поскольку возможно выраженное снижение ВГД или усиление системных эффектов бета-адреноблокаторов.

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

При одновременном применении тимолола малеата с эпинефрином (адреналином) иногда развивался мидриаз.

Возможно аддитивное действие с развитием системной артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии при сочетании тимолола малеата со следующими препаратами: блокаторы медленных кальциевых каналов, средства, вызывающие снижение уровня катехоламинов, бета-адреноблокаторы, антиаритмические средства, сердечные гликозиды, гуанетидин.

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

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемическое действие противодиабетических средств.

При внезапной отмене клонидина отмечается повышение АД. Данная реакция может усиливаться при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Особые указания и меры предосторожности:

Ксалаком следует применять не чаще 1 раза/сут, поскольку более частое применение приводит к ослаблению эффекта снижения ВГД.

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

Если пациент одновременно использует другие глазные капли, их следует применять с интервалом не менее 5 мин.

Ксалаком содержит бензалкония хлорид, который может адсорбироваться на контактных линзах. Имеются сообщения о развитии точечной кератопатии и/или токсической язвенной кератопатии; также на фоне применения бензалкония хлорида может возникнуть раздражение глаз и обесцвечивание мягких контактных линз. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, применяющих Ксалаком часто или длительно, у которых отмечается сухость слизистой оболочки глаз или состояния, повреждающие роговицу. Перед закапыванием капель контактные линзы следует снять, а затем установить через 15 мин.

Латанопрост

Латанопрост может вызывать постепенное увеличение содержания коричневого пигмента в радужке. Как и при применении латанопроста в виде глазных капель, при применении препарата Ксалаком усиление пигментации радужки отмечали в 16-20% случаев среди всех пациентов, получавших препарат в течение года (оценка на основании фотографий). Изменение цвета глаз обусловлено увеличением числа меланина в стромальных меланоцитах радужки, а не увеличением числа самих меланоцитов. В типичных случаях коричневая пигментация появляется вокруг зрачка и концентрически распространяется на периферию радужки. При этом вся радужка или ее части приобретают коричневый цвет. В большинстве случаев изменение цвета является незначительным и может не быть установлено клинически. Усиление пигментации радужной оболочки одного или обоих глаз наблюдается, главным образом, у пациентов со смешанным цветом радужки, содержащим в основе коричневый цвет. Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки; накопление пигмента в трабекулярной сети или передней камере глаза не отмечено.

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

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

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

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

У пациентов, применяющих капли для лечения только одного глаза, возможно развитие гетерохромии.

Тимолола малеат

При местном применении бета-адреноблокаторов могут наблюдаться такие же нежелательные реакции, как и при системном применении.

Пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе следует постоянно наблюдать с целью своевременного выявления симптомов сердечной недостаточности. При местном применении тимолола малеата могут возникнуть прогрессирование стенокардии Принцметала, периферических и центральных нарушений кровообращения, артериальная гипотензия, брадикардия, сердечная недостаточность с летальным исходом, тяжелые реакции со стороны дыхательной системы (в т.ч. бронхоспазм с летальным исходом у пациентов с бронхиальной астмой).

Перед проведением обширного хирургического вмешательства следует обсудить целесообразность постепенной отмены бета-адреноблокаторов. Препараты этой группы нарушают способность сердца к ответной реакции на рефлекторную бета-адренергическую стимуляцию, что может повысить риск при наркозе. Описаны случаи затяжной тяжелой артериальной гипотензии во время наркоза и трудности при восстановлении и поддержании сердечной деятельности. Во время операции эффекты бета-адреноблокаторов могут быть ликвидированы с помощью достаточных доз агонистов адренорецепторов.

Лекарственные препараты с бета-адреноблокирующим эффектом могут блокировать системный агонистический эффект таких препаратов как эпинефрин. Поэтому необходимо предупредить анестезиолога о том, что пациент получает тимолол.

Бета-адреноблокаторы могут усилить гипогликемическое действие пероральных гипогликемических средств и маскировать симптомы гипогликемии. Их следует применять с осторожностью у пациентов со спонтанной гипогликемией или сахарным диабетом (особенно лабильного течения), получающих инсулин или пероральные гипогликемические средства.

Терапия бета-адреноблокаторами может маскировать симптомы гипертиреоза, резкое прекращение лечения может вызвать обострение этого заболевания.

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

В редких случаях тимолола малеат вызывает усиление мышечной слабости у пациентов с myasthenia gravis или миастеническими симптомами (например, диплопией, птозом, генерализованной слабостью).

При применении средств, снижающих ВГД, описана отслойка сосудистой оболочки после фильтрационных процедур - фистулизирующих операций (трабекулэктомия и ее модификации, синусотомия с диатермотрабекулоспазисом, непроникающая глубокая склерэктомия и другие фистулизирующие операции, которые создают новые или стимулируют существующие пути оттока внутриглазной жидкости).

Влияние на способность к управлению автотранспорта и работе с механизмами

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

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение препарата в детском и подростковом возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С.

Вскрытый флакон следует хранить при температуре не выше 25°С и использовать в течение 4 недель.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ksalakom