

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТАФЛОТАН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тафлотан®

Международное непатентованное наименование: Тафлупрост

Лекарственная форма: Капли глазные

Состав

1 мл глазных капель содержит:

Активное вещество:

Тафлупрост – 15,0 мкг

Вспомогательные вещества:

Глицерол 22,5 мг, натрия гидрофосфата дигидрат 2,0 мг, динатрия эдетат 0,5 мг, полисорбат-80 0,75 мг, натрия гидроксид 0,04-0,09 мг и/или хлористоводородная кислота 0,0-0,03 мг для корректировки pH, вода для инъекций до 1 мл.

Описание:

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа:

Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина.

Код АТХ: S01EE05

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика:

Механизм действия

Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста.

Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги.

Фармакодинамический эффект

Эксперименты на обезьянах с нормальным и повышенным внутриглазным давлением (ВГД) продемонстрировали, что Тафлупрост является эффективным лекарственным препаратом для снижения ВГД. В исследовании по изучению ВГД-понижающего эффекта метаболитов тафлупроста, было выявлено, что только кислота тафлупроста значительно снижает ВГД.

Исследования на кроликах, получавших офтальмологический раствор тафлупроста 0,0015%, один раз в день в течение 4 недель, показали, что кровоток в диске зрительного нерва значительно (на 15%) усилился по сравнению с исходным уровнем, при измерении с использованием лазерной спекл флоуграфии на 14 и 28 день.

Клиническая эффективность

Снижение внутриглазного давления начинается через 2-4 часа после первого применения препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 12 часов после инстилляций препарата. Продолжительность эффекта сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 часов. Базовые исследования по применению тафлупроста, содержащего консервант бензалкония хлорид, показали, что тафлупрост эффективен в качестве монотерапии и обладает аддитивным эффектом при применении его в качестве дополнительной терапии к тимололу. В 6-месячном исследовании тафлупрост, в различных временных точках в течение дня, продемонстрировал существенный, ВГД-понижающий эффект: от 6 до 8 мм рт. ст., по сравнению с латанопростом, снижающим ВГД на 7-9 мм рт. ст.

В другом 6-месячном клиническом исследовании тафлупрост снижал ВГД на 5-7 мм рт. ст., по сравнению с тимололом, снижавшем ВГД на 4-6 мм рт. ст. ВГД-понижающий эффект тафлупроста сохранялся так же и при увеличении продолжительности этих исследований до 12 месяцев. В 6-недельном исследовании ВГД-понижающий эффект тафлупроста сравнили с эффектом его индифферентного наполнителя при применении в совокупности с тимололом. По сравнению с исходными показателями (измерение проводилось после 4-х недельного курса лечения с тимололом), дополнительный ВГД-понижающий эффект составлял 5-6 мм рт. ст. в тимолол-тафлупрост группе и 3-4 мм рт. ст. в группе тимолол-индифферентный наполнитель. В небольшом перекрестном исследовании, с 4-недельным лечебным периодом, лекарственные формы с консервантом и без консерванта продемонстрировали сходный ВГД-понижающий эффект – более 5 мм рт. ст.

Кроме того, в 3-месячном исследовании в США при сравнении состава тафлупроста без консерванта с тимололом, так же без консерванта, было установлено, что тафлупрост

снижал ВГД на 6,2-7,4 мм рт. ст. в разных временных точках, тогда как значения для тимолола варьировали между 5,3 и 7,5 мм рт. ст.

Фармакокинетика:

Абсорбция

После инстилляций глазных капель тафлупрост, 0,0015% в тюбик-капельнице, без консерванта, один раз в день по одной капле в оба глаза в течение 8 дней, его концентрации в плазме были низкими и имели сходный профиль на 1 и 8 день. Концентрации в плазме достигали максимума через 10 минут после инстилляций и снижались до уровня более низкого, чем нижний предел обнаружения (10 пг/мл) менее чем за час после введения препарата.

Средние величины C_{max} (26,2 и 26,6 пг/мл) и AUC_{0-last} (394,3 и 431,9 пг*мин/мл) были почти одинаковыми на 1 и 8 день, что свидетельствует о том, что уже в течение первой недели лечения, была достигнута стабильная концентрация препарата. Между лекарственными формами с консервантом и без консерванта не было выявлено никаких статистически значимых различий в системной биодоступности.

В исследовании на кроликах, абсорбция тафлупроста в водянистую влагу, после однократной инстилляций офтальмологического раствора тафлупроста, 0,0015% с консервантом и без консерванта, была сопоставима.

Распределение

В исследовании на обезьянах, не было отмечено специфического распределения радиоактивно-меченного тафлупроста в радужке, цилиарном теле или в сосудистой оболочке глаза, включая ретинальный пигментный эпителий, что свидетельствует о низком сродстве препарата к меланиновому пигменту.

Ауторадиографическое исследование на крысах, показало, что самая высокая концентрация радиоактивности наблюдалась в роговице, после чего в веках, склере и радужной оболочке. Системно радиоактивность распространялась на слезный аппарат, небо, пищевод, желудочно-кишечный тракт, почки, печень, желчный и мочевой пузырь. Связывание кислоты тафлупроста с сывороточным альбумином человека *in vitro* составляет 99% для 500 нг/мл кислоты тафлупроста.

Биотрансформация

Основной путь метаболизма тафлупроста в организме человека, протестированный *in vitro* – гидролиз с образованием фармакологически активного метаболита, кислоты тафлупроста, которая затем метаболизируется посредством глюкуронидации или бета-окисления с образованием фармакологически неактивных 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор кислот тафлупроста, которые могут быть глюкуронированы или гидроксилированы.

Ферментативная система цитохром Р450 (СУР) не участвует в метаболизме кислоты тафлупроста. В исследовании, проведенном на тканях роговицы кролика с рафинированными энзимами, было выявлено, что основной эстеразой отвечающей за эфирный гидролиз кислоты тафлупроста является карбоксилэстераза. Бутирилхолинэстераза, но не ацетилхолинэстераза, также может способствовать гидролизу.

Выведение

В исследовании на крысах, после однократной инстилляцией ³Н-тафлупроста (0,005% офтальмологического раствора, 5 мкл/глаз) в оба глаза в течение 21 дня, около 87% от общей радиоактивной дозы было выявлено в экскрементах.

Через почки выводилось примерно 27-38% от общей дозы, а около 44-58%, через кишечник.

Показания для применения

Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией.

В качестве монотерапии у пациентов:

- которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта
- с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии
- не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам

В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам.

Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу тафлупрост или к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом не следует применять препарат Тафлотан[®], если они не используют адекватные средства контрацепции.

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении тафлупроста у беременных женщин. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную систему. В

связи с этим препарат Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда другие варианты лечения отсутствуют.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупроста и/или его метаболитов в грудное молоко после местного применения. Поэтому тафлупрост не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

У женских и мужских особей крыс, способность к спариванию и рождаемость оставались неизменными при введении тафлупроста до 100 мкг/кг/сут внутривенно.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – одна капля препарата Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в день, вечером.

Дозу следует инстиллировать строго один раз в день, так как более частое применение может уменьшить эффект снижения внутриглазного давления.

Только для однократного применения. Содержимого одной тубик-капельницы достаточно для закапывания в оба глаза. Оставшийся препарат должен быть утилизирован сразу после использования.

Применение у пожилых пациентов

При лечении пожилых пациентов нет необходимости в изменении дозы.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность тафлупроста у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Нет доступных данных.

Применение при нарушении функций почек/печени

Исследований по воздействию тафлупроста на пациентов с нарушениями функции почек/печени не проводилось, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении этой категории пациентов.

Способ применения

Чтобы уменьшить риск потемнения кожи век, пациентам следует удалять избыток раствора с кожи. Как и при применении других глазных капель рекомендуется проводить носослезную окклюзию или рекомендуется мягкое закрытие век. Это может снизить системную абсорбцию лекарственных препаратов при закапывании.

При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия, интервалы между их применением должны быть не менее 5 минут.

Побочное действие

В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупростом с консервантом – в качестве монотерапии или в качестве дополнительного препарата к лечению 0,5% тимололом. Наиболее часто выявляемой нежелательной реакцией, связанной с лечением, была гиперемия глаз. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупроста в Европе и США. В большинстве случаев гиперемия глаз была умеренной, и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4% пациентов, участвующих в базовых исследованиях. В 3-месячном исследовании III фазы в США при сравнении состава тафлупроста 0,0015% без консерванта, с тимололом, так же без консерванта, гиперемия глаз отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупрост.

Следующие побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы в ходе клинических исследований тафлупроста в Европе и США после их максимального расширения до 24 месяцев.

В пределах каждой группы эффектов, объединенных по частоте проявления, побочные реакции представлены в зависимости от степени их серьезности в порядке убывания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто встречающиеся (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто встречающиеся (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия глаз/конъюнктивы, изменения ресниц (увеличение длины, толщины и числа ресниц), синдром «сухого глаза», ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, светобоязнь, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения и повышенная пигментация радужной оболочки.

Нечасто встречающиеся (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): пигментация век, отек век, астиопия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспалительная реакция во влаге передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, клеточная опалесценция в передней камере глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит и атипичное ощущение в глазу.

Частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных): ирит/увеит, углубление складки века, макулярный отёк/кистозный макулярный отёк.

Сообщалось об очень редких случаях отложения кальцификатов в ткани роговицы в связи с применением фосфат-содержащих глазных капель у некоторых пациентов со значительным поражением роговицы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных): обострение бронхиальной астмы, одышка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто встречающиеся (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): гипертрихоз век.

Передозировка

После инстилляций препарата в глаз передозировка маловероятна. Если произойдет передозировка, лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Взаимодействий с другими препаратами при лечении людей не ожидается, поскольку концентрация тафлупроста в системном кровотоке, после инстилляций его в глаза, чрезвычайно низкая, поэтому специальных исследований по изучению специфического взаимодействия тафлупроста с другими лекарственными средствами не проводилось.

В клинических исследованиях тафлупрост применялся одновременно с тимололом, и при этом не отмечалось никаких признаков взаимодействий.

Особые указания

До начала лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности чрезмерного роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки глаза. Некоторые из этих изменений могут быть перманентными, и это может привести к различиям во внешнем виде глаз, если лечился только один глаз.

Изменение пигментации радужной оболочки происходит медленно, и в течение нескольких месяцев может оставаться незаметным. Изменение цвета глаз наблюдается преимущественно у пациентов с радужными оболочками смешанных цветов, например, если глаза коричнево-голубые, серо-коричневые, желто-коричневые или зелено-коричневые. Лечение только одного глаза может привести к стойкой гетерохромии.

Существует вероятность роста волос в областях, где раствор тафлупроста постоянно контактирует с поверхностью кожи.

Отсутствует опыт применения тафлупроста в случаях неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомы. Имеется лишь ограниченный опыт лечения тафлупростом пациентов с афакией, пигментной или псевдоэкссфолиативной глаукомой.

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении тафлупростом пациентов с афакией, артификацией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а также пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита.

Отсутствует какой-либо опыт применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентов этой группы следует лечить с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляции препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения. В этом случае пациент должен подождать пока зрение полностью восстановится, и только после этого управлять автомобилем или эксплуатировать механическое оборудование.

Форма выпуска

Капли глазные 0,0015%.

По 0,3 мл в пластмассовую прозрачную тюбик-капельницу.

1 x 10 тюбик-капельниц или 2 x 5 тюбик-капельниц, спаянных в виде пластмассовой ленты, вкладывают в пакет из ламинированной алюминиевой фольги. 3, 9 пакетов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года

После первого вскрытия пакета – 4 недели.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Хранение

Хранить при температуре 2 °С – 8 °С.

После вскрытия пакета с тюбик-капельницами:

- Хранить тюбик-капельницы в пакете.
- Капли глазные следует хранить при температуре не выше 25 °С.

После однократного использования тюбик-капельницу следует выбросить вместе с имеющимся остатком.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

АО Сантэн, Финляндия

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

Производитель

Произведено/Выпускающий контроль качества:

АО Сантэн, Финляндия

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

или

Лаборатуар Юнитер, Франция

Laboratoire Unither, ZI La Guerie, 50211 Coutances Cedex, France

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных реакциях можно по следующему адресу:

Московское представительство компании «АО Сантэн»

Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия 105064

тел. представительства:

+ 7 (495) 980-80-79

тел. горячей линии:

+ 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о нежелательных реакциях и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения)

адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Менеджер по регистрации
АО Сантэн



Бакиева О.М.