

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАФЛОТАН®
(TAFLOTAN®)

Склад:

діюча речовина: tafluprost

1 мл крапель очних містить 15 мкг тафлупросту

1 тубик-крапельниця (0,3 мл) містить 4,5 мкг тафлупросту;

допоміжні речовини: гліцерин; натрію гідрофосфат, дигідрат; динатрію едетат; полісорбат-80; натрію гідроксид або кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний, прозорий розчин. Не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Препарати проти глаукоми та міотичні засоби, аналоги простагландину.

Код АТХ S01E E05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Тафлупрост є фторовмісним аналогом простагландину E_2 . Тафлупростова кислота - біологічно активний метаболіт тафлупросту – є високоактивним та селективним агоністом рецептора прораногену FP людини. Тафлупростова кислота має у 12 разів більшу афінність до рецептора FP, ніж латанопрост. Фармакодинамічні дослідження на мавпах свідчать, що тафлупрост зменшує внутрішньоочний тиск шляхом підвищення увеосклерального відтоку водянистої вологи.

Фармакодинамічні ефекти

Тафлупрост є сполукою, що ефективно знижує внутрішньоочний тиск. У ході дослідження, в якому вивчали вплив метаболітів тафлупросту на зменшення внутрішньоочного тиску, лише тафлупростова кислота призводила до значного зменшення внутрішньоочного тиску.

Клінічна ефективність

Зменшення внутрішньоочного тиску розпочинається через 2-4 години після першого введення препарату, а максимальний ефект досягається приблизно через 12 годин після закапування. Тривалість ефекту зберігається протягом принаймні 24 годин. Базові дослідження препарату тафлупросту, що містить консервант хлорид бензалконію, продемонстрували ефективність тафлупросту як засобу монотерапії та наявність у нього адитивного ефекту у разі введення як додаткового засобу під час лікування тимололом. У дослідженні тривалістю 6 місяців тафлупрост виявив значний ефект зниження внутрішньоочного тиску на 6 – 8 мм рт. ст. у разі його введення у різні моменти часу впродовж дня, порівняно із 7 – 9 мм рт. ст., які досягались при введенні латанопросту.

В іншому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців тафлупрост зменшував внутрішньоочний тиск на 5 – 7 мм рт. ст. порівняно із 4 – 6 мм рт. ст., які досягались при застосуванні тимололу. Ефект зниження внутрішньоочного тиску, обумовлений дією тафлупросту, зберігався і під час продовження цих досліджень протягом періоду до 12 місяців. У дослідженні тривалістю 6 тижнів порівнювали ефект зниження внутрішньоочного тиску тафлупросту із його носієм в умовах одночасного застосування із тимололом. Порівняно з вихідними значеннями (виміряними після 4-тижневого

початкового курсу лікування, під час якого застосовувався тимолол), додатковий ефект зниження внутрішньоочного тиску становив 5 – 6 мм рт. ст. у групі тимолол-тафлупрост та 3 – 4 мм рт. ст. у групі тимолол-носій. Рецептури тафлупросту із додаванням та без додавання консерванту мали аналогічний ефект зниження внутрішньоочного тиску понад 5 мм рт. ст. у невеликому перехресному дослідженні із 4-тижневим періодом лікування. Більше того, у дослідженні тривалістю 3 місяці, що проводилося в США з метою порівняння рецептури тафлупросту без додавання консерванту із рецептурою тимололу без додавання консерванту, ефект тафлупросту зі зниження внутрішньоочного тиску становив від 6,2 до 7,4 мм рт.ст. у різні моменти часу, тоді як ефект тимололу варіювався від 5,3 до 7,5 мм рт. ст.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після внутрішньоочного введення однієї краплі тафлупросту, 0,0015 % очних крапель, в кожне око 1 раз на добу протягом 8 днів, концентрація тафлупростової кислоти у плазмі була низькою і мала аналогічні профілі на 1 та на 8 день. Максимальна концентрація у плазмі спостерігалась через 10 хвилин після введення та зменшувались нижче нижньої межі виявлення (10 пг/мл) ще до закінчення першої години після введення. Середні значення C_{max} (максимальна концентрація у плазмі) (26,2 та 26,6 пг/мл) та AUC_{0-last} (площа під кривою концентрація-час з моменту введення препарату до визначення останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню) (394,3 та 431,9 пг*хв/мл) були аналогічними в 1 та 8 день, що свідчить про досягнення рівноважної концентрації лікарського засобу протягом першого тижня після внутрішньоочного введення.

Статистично вагомі відмінності системної біодоступності між рецептурами, що містили та не містили консервант, зафіксовані не були.

У ході дослідження на кролях всмоктування тафлупросту у водянисту рідину було порівняним після одноразового закапування в очі тафлупросту, 0,0015 % очних крапель, без додавання або із додаванням консерванта.

Розподіл

У мавп не спостерігалось особливого розподілу радіоактивно міченого тафлупросту у райдужній оболонці-циліарному тілі або судинній оболонці, враховуючи пігментний епітелій сітківки, що вказує на низьку афінність до пігменту меланіну. Під час дослідження на щурах методом авторадіографії усього тіла максимальна концентрація радіоактивності спостерігалася у порядку спадання у рогівці, повіках, склерах та райдужній оболонці. За межами ока радіоактивність розподілялась у слезовому апараті, піднебінні, стравоході та кишково-шлунковому тракті, нирках, печінці, жовчному міхурі та сечовому міхурі.

Зв'язування тафлупростової кислоти з сироватковим альбуміном людини *in vitro* становило 99 % у разі застосування концентрації тафлупростової кислоти 500 нг/мл.

Біотрансформація

Основним шляхом метаболізму тафлупросту в організмі людини, який був проаналізований *in vitro*, є гідроліз фармакологічно активного метаболіту – тафлупростової кислоти, яка далі метаболізується шляхом глюкуронування або бета-окислення. Продукти бета-окислення -1,2-динор- та 1,2,3,4-тетранор-тафлупростової кислоти, які є фармакологічно неактивними, – можуть піддаватися глюкуронуванню чи гідроксилюванню. Ферментативна система цитохрому P450 (CYP) не бере участі у метаболізмі тафлупростової кислоти. Виходячи з даних дослідження на тканинах рогівки кролів із застосуванням очищених ферментів, основною естеразою, відповідальною за гідроліз складного ефіру до тафлупростової кислоти, є карбоксилестераза. У гідролізі також може брати участь бутилхолінестераза, але не ацетилхолінестераза.

Виведення

Після введення ³H-тафлупросту 1 раз на добу (0,005 % офтальмологічний розчин; 5 мкл /око) щурам в обидва ока протягом 21 дня, приблизно 87 % загальної радіоактивної дози виводилося з організму. Частка загальної дози, яка виводилася з сечею, становила приблизно 27-38 %, і приблизно 44-58 % дози виводилося з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зменшення підвищеного внутрішньоочного тиску при відкритокутовій глаукомі та очній гіпертензії у дорослих.

Застосовується як монотерапія пацієнтам:

- для яких бажаним є застосування очних крапель, що не містять консервантів;
- з недостатньою реакцією на лікування першої лінії;
- з непереносимістю чи протипоказаннями щодо лікування препаратами першої лінії.

Як додаткове лікування у комбінації з бета-блокаторами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини тафлупросту чи будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наявність взаємодій у людини не очікується, оскільки системні концентрації тафлупросту після внутрішньоочного введення є дуже низькими. Таким чином, спеціальні дослідження взаємодії тафлупросту з іншими лікарськими засобами не проводилися.

У ході клінічних досліджень тафлупрост застосовували одночасно з тимололом без будь-яких ознак взаємодії.

Особливості застосування.

Перед початком курсу лікування необхідно поінформувати пацієнтів про можливість активізації росту вій, потемніння шкіри повік та підвищення пігментації райдужної оболонки. Деякі з цих змін можуть мати постійний характер та призвести до відмінностей у зовнішньому вигляді очей у разі лікування лише одного ока.

Зміна пігментації райдужної оболонки відбувається повільно та може бути непомітною протягом декількох місяців. Зміна кольору очей в основному спостерігалася у пацієнтів з райдужними оболонками змішаних кольорів, наприклад блакитно-карі, сіро-карі, жовто-карі та зелено-карі. Ризик збереження гетерохромії між очима на все життя у разі лікування лише одного ока очевидний.

Відсутній досвід застосування тафлупросту у разі неоваскулярної, закритокутової, вузькокутової або вродженої глаукоми. Існує лише обмежений досвід застосування тафлупросту під час лікування пацієнтів з афакією, а також у разі пігментної чи псевдоексfolіативної глаукоми.

Рекомендується з обережністю застосовувати тафлупрост пацієнтам з афакією, псевдофакією з розривом задньої капсули кришталика чи передньокамерних кришталиків або пацієнтам в з відомими факторами ризику розвитку кістоподібного набряку макули чи запаленням райдужної оболонки/uveїтом.

Відсутній досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою астмою. Отже, препарат слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку у разі відсутності належних засобів контрацепції (див. розділ «Дані доклінічних досліджень безпеки»).

Вагітність

Належні дані щодо застосування тафлупросту вагітним жінкам відсутні. Тафлупрост може

виявляти несприятливий фармакологічний вплив на вагітність та/або плід /новонароджену дитину. Дослідження на тваринах показали його репродуктивну токсичність (див. розділ «Дані доклінічних досліджень безпеки»). Таким чином, препарат не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби (у разі відсутності інших варіантів лікування).

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться тафлупрост або його метаболіти з грудним молоком. Дослідження на щурах показали виведення тафлупросту та/або його метаболітів з грудним молоком після місцевого застосування (див. розділ «Дані доклінічних досліджень безпеки»). Таким чином, не слід застосовувати тафлупрост під час годування груддю.

Фертильність

У щурів внутрішньовенне введення тафлупросту у дозах до 100 мкг/кг/добу не впливало на здатність до спарювання та фертильність.

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

Тафлупрост не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати зі складними механізмами. Як і для будь-яких засобів для внутрішньочного введення, якщо після закапування препарату спостерігається короткочасна нечіткість зору, пацієнту слід дочекатися прояснення зору перед керуванням автотранспортом або роботою з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендована доза 1 крапля препарату у кон'юнктивальний мішок ураженого (-их) ока (очей) 1 раз на добу, ввечері.

Не рекомендується вводити препарат частіше одного разу на добу, оскільки більш часте введення може зменшити ефект зниження внутрішньочного тиску.

Для одноразового застосування: однієї упаковки достатньо для обробки обох очей.

Будь-які невикористані залишки розчину необхідно викидати одразу після застосування.

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів літнього віку модифікація дози не потрібна.

Застосування пацієнтам з нирковою/печінковою недостатністю

Дослідження тафлупросту за участю пацієнтів з нирковою/печінковою недостатністю не проводилися, отже, його слід застосовувати з обережністю для лікування таких пацієнтів.

Спосіб застосування

Для зменшення ризику потемніння шкіри повік пацієнтам слід витирати надлишок розчину зі шкіри. Як і для будь-яких інших очних крапель, після введення препарату рекомендується перекрити носослізні шляхи або легенько прикрити повіки. Це може зменшити системне всмоктування лікарських засобів, що вводяться внутрішньочно. Якщо пацієнт застосовує більш ніж один офтальмологічний лікарський засіб місцевого застосування, інтервали між введенням кожного засобу повинні становити принаймні 5 хвилин.

Діти.

Безпека та ефективність тафлупросту для дітей віком до 18 років не встановлені.

Дані відсутні.

Передозування.

Жодного випадку передозування не спостерігалось. Передозування у разі внутрішньочного введення малоімовірно. У разі передозування лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень понад 1400 пацієнтів застосували тафлупрост як монотерапію або як додаткове лікування до тимололу 0,5 %. Найбільш поширеним небажаним ефектом, пов'язаним з лікуванням, була очна гіперемія. Вона виникала приблизно у 13 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях тафлупросту у Європі та США. У більшості випадків вона була слабкою та призвела до припинення застосування препарату в середньому лише у 0,4 % пацієнтів, які брали участь у базових дослідженнях. У дослідженні фази III тривалістю 3 місяці, яке проводилося у США з метою порівняння рецептури тафлупросту без додавання консерванту з рецептурою тимололу без додавання консерванту, очна гіперемія спостерігалася у 4,1 % (13/320) пацієнтів, які застосовували тафлупрост.

Під час клінічних досліджень тафлупросту у Європі та США із максимальним періодом спостереження 24 місяці були зафіксовані нижчезазначені побічні реакції, пов'язані з лікуванням.

У кожній групі, виділеній за частотою, небажані реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості.

Порушення з боку нервової системи

Часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головний біль.

Порушення з боку органів зору

Часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$): відчуття свербежу в очах, подразнення в очах, біль в очах, кон'юнктивальна/очна гіперемія, зміни вій (підвищена довжина, товщина та кількість вій), синдром сухого ока, відчуття чужорідного тіла в оці, знебарвлення вій, почервоніння повіки, поверхневий точковий кератит (SPK), фотофобія, підвищене сльозовиділення, нечіткість зору, знижена гострота зору та підвищена пігментація райдужної оболонки.

Нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$): пігментація повіки, набряк повік, астенія (швидка втомлюваність очей), набряк кон'юнктиви, виділення з ока, блефарит, порушення з боку клітин передньої камери, відчуття дискомфорту в очах, запальна гіперемія передньої камери ока, пігментація кон'юнктиви, кон'юнктивальні фолікули, алергічний кон'юнктивіт та аномальні відчуття в оці.

Частота невідома (не можна визначити з наявних даних): запалення райдужної оболонки /увеїт.

У деяких пацієнтів із значним пошкодженням рогівки дуже рідко спостерігалися випадки кальцифікації тканин у зв'язку із застосуванням очних крапель, що містять фосфати.

Порушення з боку дихальної системи

Частота невідома (не можна визначити з наявних даних): загострення астми, утруднення дихання.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$): гіпертрихоз повік.

Гіперчутливість до діючої речовини тафлупросту чи будь-якої з допоміжних речовин.

Термін придатності.

3 роки.

Використати протягом 4 тижнів після розкриття пакета.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2 – 8 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відкриття пакета з тьюбик-крапельницями:

- краплі очні слід використати протягом 4 тижнів після розкриття пакета;
- тьюбик-крапельницю слід зберігати при температурі не вище 25 °С;
- після одноразового використання тьюбик-крапельницю слід викинути разом із залишком.

Упаковка.

По 0,3 мл крапель очних у тьюбик-крапельниці. По 10 тьюбик-крапельниць у пакетах із фольги. По 3 пакети з фольги (по 10 тьюбик-крапельниць) у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Сантен АТ/ Santen Oy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності.

Нііттихаанкату 20, 33720 Тампере, Фінляндія Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland.