

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТАФЛАРИНТ

Регистрационный номер: ЛП-007607
Торговое наименование: ТАФЛАРИНТ
Международное непатентованное наименование: тафлу-прост
Лекарственная форма: капли глазные

Состав препарата на 1 мл:	
<i>Действующее вещество:</i>	
Тафлупрост	0,015 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Маннитол	46,0 мг
Макрогола глицерилгидроксистеарат	5,0 мг
Борная кислота	3,0 мг
Трометамол	1,2 мг
Бензалкония хлорид	0,15 мг
Динатрия эдетата дигидрат (Трилон Б)	0,1 мг
Натрия гидроксида раствор 10 М или хлористоводородной кислоты раствор 10 М	до pH 5,5 – 7,0
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Описание
 Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа
 Противоглаукомное средство – простагландина F₂-альфа аналог синтетический.

Код АТХ: S01EE05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
 Тафлупрост является фторированным аналогом проста-гландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, биологически актив-ный метаболит тафлупроста, обладает высокой актив-ностью и селективностью в отношении FP-простаноидно-го рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к рецептору FP в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах пока-зали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД) путем увеличения увеосклерального оттока вода-нистой влаги.
 Эксперименты на обезьянах с нормальным и повышенным ВГД показали, что тафлупрост является эффективным лекарственным средством для снижения ВГД. В иссле-довании, изучающем эффект снижения ВГД метаболитов тафлупроста, было выявлено, что только кислота тафлу-проста значительно снижает ВГД.
 Исследование на кроликах показало, что при применении тафлупроста в виде глазных капель 0,0015 % один раз в день в течение 4 недель кровотока в диске зрительного нерва значительно (на 15 %) увеличился по сравнению с исходным значением при измерении на 14 и 28 день с ис-пользованием лазерной сплэк-флуографии.

Клиническая эффективность
 Снижение ВГД начинается через 2-4 ч после первой инстил-ляции тафлупроста, а максимальный эффект достигается примерно через 12 ч. Продолжительность эффекта сохра-няется в течение не менее 24 ч. В 6-месячном исследовании тафлупрост показал значительный эффект снижения ВГД в разных временных точках 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, снижающим ВГД на 4-6 мм рт. ст. Эффект снижения ВГД тафлупроста сохранялся также при увеличении продолжительности этих исследований до 12 месяцев.

В 6-недельном исследовании эффект снижения ВГД тафлупроста сравнивался с его индифферентным на-полнителем при применении с тимололом. По сравнению с исходными значениями после 4-недельного курса при-менения с тимололом, дополнительный эффект снижения ВГД составил 5-6 мм рт. ст. в группе тимолол-тафлупрост и 3-4 мм рт. ст. в группе тимолол-индифферентный на-полнитель. В небольшом перекрестном исследовании с 4-недельным периодом лечения лекарственные формулы тафлупроста с консервантом или без консерванта показа-ли аналогичный эффект снижения ВГД – более 5 мм рт. ст. В 3-месячном исследовании в США при сравнении ле-карственной формулы тафлупроста без консерванта с тимололом (также без консерванта) было установлено, что тафлупрост снижал ВГД на 6,2-7,4 мм рт. ст. в раз-ных временных точках, тогда как значения для тимолола варьировали между 5,3 и 7,5 мм рт. ст.

Фармакокинетика
Абсорбция
 После инстилляции тафлупроста, капли глазные 0,0015 %, один раз в день по одной капле в оба глаза в течение 8 дней, концентрации кислоты тафлупроста в плазме кро-ви были низкими и имели сходный профиль на 1 и 8 день. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) дости-галась спустя 10 мин после инстилляции и снижалась ниже нижнего предела обнаружения (10 пг/мл) менее чем за 1 час после введения препарата. Средние значения C_{max} (24,4 и 31,4 пг/мл) и AUC_{0-24ч} (405,9 и 581,1 пг·мин/мл) были почти одинаковыми в 1 и 8 день, что свидетельствует о том, что была достигнута устойчивая концентрация тафлупроста в течение первой недели лечения. Между лекарственны-ми формами с консервантом и без консерванта не было выявлено никаких статистически значимых различий в системной биодоступности.

В исследовании на кроликах абсорбция тафлупроста в воднистую влагу была сопоставима после однократного закапывания тафлупроста, капли глазные 0,0015 %, с кон-сервантом или без консерванта.

Распределение
 В исследовании на обезьянах не было выявлено

специфического распределения радиоактивно-меченного тафлупроста в радужной оболочке, цилиарном теле или в сосудистой оболочке глаза, включая пигментный эпителий сетчатки, что свидетельствует о низком сродстве тафлупроста к пигменту меланина. В ауторадиографическом исследовании на крысах самая высокая концентрация радиоактивности наблюдалась в роговице, затем – в веках, склере и радужной оболочке. Системно радиоактивность распределялась в слезный аппарат, небо, пищевод, желудочно-кишечный тракт, почки, печень, желчный пузырь и мочевой пузырь. Связывание кислоты тафлупроста с сывороточным аль-бумином человека *in vitro* составило 99 % для 500 нг/мл кислоты тафлупроста.

Метаболизм
 В исследовании *in vitro* было установлено, что основным путем метаболизма тафлупроста в организме человека является гидролиз с образованием фармакологически активного метаболита, кислоты тафлупроста, которая в дальнейшем метаболизируется посредством глюкурони-дации или бета-окисления. Продукты бета-окисления, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор кислот тафлупроста, которые являются фармакологи-чески неактивными, могут быть глюкуронированы или гидроксилированы. Ферментативная система цитохром P450 (CYP) не участвует в метаболизме кислоты тафлу-проста. В исследовании, проведенном на ткани роговицы кролика, было выявлено, что основной эстеразой, отве-чающей за эфирный гидролиз тафлупроста до кислоты тафлупроста, является карбоксилэстераза. Бутирилхо-линэстераза, но не ацетилхолинэстераза, также может способствовать гидролизу.

Выведение
 В исследовании на крысах после однократной инстилля-ции ³H-тафлупроста (капли глазные 0,005 %; 5 мкл/глаз) в оба глаза в течение 21 дня, около 87 % от общей радио-активной дозы было выявлено в экскрементах. Почками выводилось примерно 27-38 % от общей дозы, через ки-шечник – примерно 44-58 % дозы.

Показания к применению
 Повышенное внутриглазное давление у пациентов с от-крытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией:
 - в качестве монотерапии у пациентов с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии или при наличии переносимости препаратов первой линии те-рапии или противопоказания к этим препаратам;
 - в качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам.

Противопоказания
 - Гиперчувствительность к действующему веществу тафлупрост или к любому из вспомогательных веществ препарата.
 - Возраст до 18 лет (данные по клиническому применению отсутствуют).

С осторожностью
 Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациен-тов с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или с переднекамерными интраокулярными линзами, а также у пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита.
 Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациен-тов с пигментной, псевдоксфолиативной, неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомой. Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациен-тов с бронхиальной астмой тяжелого течения, у пациентов с нарушением функции почек/печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
 Данные о применении тафлупроста у беременных женщин отсутствуют. Тафлупрост может оказывать неблагопри-ятное фармакологическое воздействие на течение бере-менности и/или на плод/новорожденного ребенка. В ходе исследований у животных получены данные о репродук-тивной токсичности. В связи с этим тафлупрост не следует применять во время беременности, за исключением слу-чаев, когда нет других вариантов лечения.
Период грудного вскармливания
 Неизвестно, проникает ли тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко.

В исследованиях на крысах были получены данные об экскреции тафлупроста в грудное молоко после местного применения. Поэтому тафлупрост не следует применять в период грудного вскармливания.
Фертильность
 Внутривенное введение тафлупроста в дозах до 100 мкг/кг/день не влияло на способность к спариванию и рождаемость у самок и самцов крыс.
 Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом не должны применять тафлупрост, если они не используют адекватные средства контрацепции.

Способ применения и дозы
Дозы
 Рекомендуемая доза – одна капля препарата в конъюн-ктиальный мешок пораженного глаза один раз в день, вечером. Дозу необходимо инстиллировать строго один раз в день, поскольку более частое применение может уменьшить эффект снижения ВГД.
Способ применения
 Для предотвращения возможного загрязнения раствора пациенты не должны допускать прикосновения наконечи-ка флакона к векам, коже вокруг глаз или к любым другим

поверхностям.

Для снижения риска потемнения кожи век пациенты должны удалять избыток раствора с кожи. Как и при применении других глазных капель, рекомендуется кратковременная носослезная окклюзия или мягкое закрытие век после инстилляций препарата. Это может снизить системную абсорбцию препарата.

Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы и установить их не раньше, чем через 15 минут после введения (см. также раздел «Особые указания»). При применении нескольких офтальмологических препаратов интервалы между их применением должны составлять не менее 5 минут.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

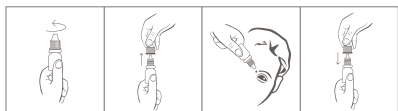
Дети

Безопасность и эффективность тафлупроста у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Нарушение функции почек/лечения

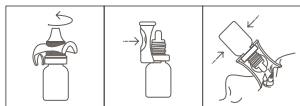
Данные о применении тафлупроста у пациентов с почечной/почечной недостаточностью отсутствуют. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении препарата у данных групп пациентов.

Порядок работы с флаконом:



1. Вращающими движениями против часовой стрелки открыть флакон и снять колпачок.
2. Осторожно, не касаясь пальцами наконечника флакона, перевернуть флакон, зафиксировать между большим и указательными пальцами одной руки.
3. Запрокинуть голову назад, расположить наконечник флакона над глазом и указательным пальцем другой руки оттянуть нижнее веко вниз. Слегка надавить на флакон и закапать необходимое количество препарата в конъюнктивальный мешок глаза. Необходимо избегать контактов наконечника открытого флакона с поверхностью глаза и руками.
4. После использования надеть колпачок на флакон и закрыть вращающими движениями по часовой стрелке.

Порядок работы с флаконом, укомплектованным упорным устройством:



1. Достать упор и флакон из пачки.
2. Открыть флакон с помощью упора.
3. Закрепить упор на горлышке флакона.
4. Установить упор на веко так, чтобы капельница находилась напротив глазного яблока, закапать необходимое количество препарата.
5. Снять упор с горлышка флакона.
6. Закрывать флакон крышкой.

После вскрытия флакона препарат можно использовать в течение 1 месяца. По истечении этого срока препарат следует выбросить.

При видимых повреждениях флакона применять препарат не следует.

Побочное действие

В клинических исследованиях при применении тафлупроста либо в качестве монотерапии, либо в качестве дополнительной терапии к тимололу 0,5 % наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением, связанным с лечением, была конъюнктивальная инъекция. Она отмечалась примерно у 13 % пациентов, участвующих в клинических исследованиях тафлупроста в Европе и США. В большинстве случаев гиперемия была умеренной и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4 % пациентов.

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Со стороны органа зрения

Часто: зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, конъюнктивальная инъекция, изменения ресниц (увеличение длины, толщины и количества ресниц), сухость глаз, изменение цвета ресниц, ощущение инородного тела в глазах, эритема век, поверхностный точечный кератит (ПТК), затуманивание зрения, слезотечение, снижение остроты зрения, светобоязнь, повышенная пигментация радужной оболочки.

Нечасто: астенония, отек конъюнктивы, блефарит, опалесценция влаги передней камеры, фолликулы конъюнктивы, аллергический конъюнктивит, воспалительная реакция во влаге передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, чувство дискомфорта в глазах, пигментация век, отек век, выделения из глаз, атипичное ощущение в глазу.

Частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным): ирит/увеит, усугубление складки века, макулярный отек/кистозный макулярный отек.

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.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: обострение бронхиальной астмы, одышка.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: гипертрихоз век.

Передозировка

После инстилляций препарата в глаз передозировка маловероятна. В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В связи с низкой концентрацией тафлупроста в плазме крови после инстилляций препарата не ожидается перекрестных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Исследования по изучению специфических взаимодействий тафлупроста с другими лекарственными средствами не проводились.

При совместном применении тафлупроста с тимололом в клинических исследованиях признаки взаимодействия не отмечались.

Особые указания

До начала лечения пациенты должны быть проинформированы о возможности роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки. Некоторые из этих изменений могут оказаться постоянными и могут привести к возникновению различий между глазами, если препарат закапывается только в один глаз.

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

Опыт применения тафлупроста при неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукоме отсутствует.

Существует ограниченный опыт применения тафлупроста у пациентов с афакией и пигментной или псевдоэкзофалиативной глаукомой.

Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациентов с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или с переднекамерными интраокулярными линзами, а также у пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита.

Опыт применения тафлупроста у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и у пациентов с нарушением функции почек/лечения отсутствует, поэтому у данных пациентов препарат следует применять с осторожностью.

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

Тафларинт содержит бензалкония хлорид, часто используемый в качестве консерванта в офтальмологических лекарственных препаратах. Бензалкония хлорид может вызывать раздражения глаз, точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию, а также абсорбироваться мягкими контактными линзами и обесцвечивать их. Требуется тщательный мониторинг состояния пациентов с синдромом «сухого» глаза или других заболеваний роговицы при длительном применении тафлупроста. Перед применением препарата необходимо снять контактные линзы и снова установить их не ранее чем через 15 минут после инстилляций (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляций препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения, поэтому необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, до восстановления зрения.

Форма выпуска

Капли глазные 0,0015 %.

По 2,5 мл во флакон из полиэтилена низкой плотности с капельницей из полиэтилена низкой плотности и крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности или во флакон из полиэтилена низкой плотности с пробкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности и крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности.

По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по применению, упорным устройством или без него в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в потребительской упаковке при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. После вскрытия флакона – 1 месяц.

Не применять после окончания срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, г. Санкт-Петербург,

Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

Производитель/Организация, принимающая претензии

ООО «Гротекс»

Россия, 195279, г. Санкт-Петербург,

Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

www.solopharm.com