

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФЛОПРЕСС РОМФАРМ

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005563

Торговое наименование препарата: Тафлопресс Ромфарм

Международное непатентованное наименование: тафлупрост

Лекарственная форма: капли глазные

Состав на 1 мл препарата:

действующее вещество: тафлупрост – 0,0150 мг;

вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 0,50 мг, глицерол – 18,00 мг, борная кислота – 5,00 мг, тилоксапол – 1,50 мг, поликватерниум-1 – 0,01 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида – до pH $6,0 \pm 0,1$, вода очищенная – до 1,00 мл.

Описание: Бесцветный, прозрачный раствор.

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

Код АТХ: S01EE05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тафлупрост является фторированным аналогом простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, биологически активный метаболит тафлупроста, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к рецептору FP в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах

показали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД) путем увеличения увеосклерального оттока водянистой влаги.

Эксперименты на обезьянах с нормальным и повышенным ВГД показали, что тафлупрост является эффективным лекарственным средством для снижения ВГД. В исследовании, изучающем эффект снижения ВГД метаболитов тафлупроста, было выявлено, что только кислота тафлупроста 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, кровотоков в диске зрительного нерва значительно (на 15%) увеличился по сравнению с исходным значением при измерении на 14 и 28 день с использованием лазерной спекл-флоуграфии.

Клиническая эффективность

Снижение ВГД начинается через 2-4 ч после первой инстилляцией тафлупроста, а максимальный эффект достигается примерно через 12 ч. Продолжительность эффекта сохраняется 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 наполнителем при применении с тимололом. По сравнению с исходными значениями после 4-недельного курса применения 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 наполнитель. В небольшом перекрестном исследовании с 4-недельным периодом лечения, лекарственные формулы тафлупроста с консервантом или

без консерванта показали аналогичный эффект снижения ВГД - более 5 мм рт. ст.

В 3-месячном исследовании в США при сравнении лекарственной формулы тафлупроста без консерванта с тимололом (также 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 тафлупроста, капли глазные 0,0015 %, один раз в день по одной капле в оба глаза в течение 8 дней, концентрации кислоты тафлупроста в плазме крови были низкими и имели сходный профиль на 1 и 8 день. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигалась спустя 10 мин после инстилляций и снижались 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-last} (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 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 была сопоставима после однократного закапывания тафлупроста, капли глазные 0,0015%, с консервантом 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 альбумином 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 глюкуронидации или бета-окисления. Продукты бета-окисления, 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор кислоты тафлупроста, которые являются фармакологически неактивными, могут быть глюкуронированы или гидроксильированы. Ферментативная система цитохром Р450 (СYP) не участвует в метаболизме кислоты тафлупроста. В исследовании, проведенном на ткани роговицы кролика, было выявлено, что основной эстеразой, отвечающей за эфирный гидролиз тафлупроста до кислоты тафлупроста является карбоксилэстераза. Бутирилхолинэстераза, но не ацетилхолинэстераза, также может способствовать гидролизу.

Выведение

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

Показания к применению

Повышенное внутриглазное давление у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией:

- в качестве монотерапии у пациентов с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии или при наличии непереносимости препаратов первой линии терапии 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 пациентов с афакией, псевдоафакией с разрывом задней капсулы хрусталика или с переднекамерными интраокулярными линзами, а также у пациентов с установленными факторами риска развития цистoidalного макулярного отека или ирита/увеита.

Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациентов с афакией и пигментной или псевдоэксфолиативной глаукомой.

Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациентов с неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомой.

Тафлупрост следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения, у пациентов с нарушением функции почек/печени.

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

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении тафлупроста у беременных женщин отсутствуют. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. В связи с этим, тафлупрост не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом не должны применять тафлупрост, если они не используют адекватные средства контрацепции.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко. В исследованиях на крысах было установлено проникновение 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.

Способ применения и дозы

Дозы

Рекомендуемая доза - одна капля препарата Тафлопресс Ромфарм в конъюнктивный 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 наконечника 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 инстилляции препарата. Это может снизить системную абсорбцию препарата.

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/печени

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

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 гиперемия глаз. 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.

Ниже представлены нежелательные явления при применении тафлупроста в соответствии с вовлеченностью органов, систем органов и частотой встречаемости.

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: *очень часто* ($> 1/10$), *часто* ($>1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($> 1/1000$ 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, гиперемия глаз/конъюнктивы, 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, повышенная слезоточивость, снижение остроты зрения, светобоязнь, и повышенная пигментации радужной оболочки.

Нечасто: астиопия, отек конъюнктивы, блефарит, клеточная опалесценция влаги передней камеры глаза, 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 сетчатки/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 псевдоэксфолиативной глаукомой.

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

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

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

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 0,015 мг/мл.

По 2,5 мл препарата помещают в полимерный флакон вместимостью 5 мл с пробкой-капельницей, закрытый полимерной крышкой с предохранительным кольцом. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С, в оригинальной упаковке.

После вскрытия флакона хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

После первого вскрытия флакона – 4 недели.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор 1А, Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор 1А, Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д.2, стр. 204

тел./факс: (495) 269-00-39.