

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Тафлотан® Мульти

Склад:

діюча речовина: тафлупрост;

1 мл крапель очних, розчину, містить 15 мкг тафлупросту;

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

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин. Практично 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 $F_{2\alpha}$. Тафлупростова кислота – біологічно активний метаболіт тафлупросту – є високоактивним та селективним агоністом рецептора протаноїду 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 внутрішньоочної рідини.

Фармакодинамічні ефекти

Тафлупрост – це субстанція, 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.

При застосуванні кролям протягом 4 тижнів офтальмологічного розчину тафлупросту 0,0015 % один раз на добу кровотік диска зорового нерва значно (15 %) збільшився порівняно з вихідним рівнем, коли його вимірювали за допомогою лазерної спекл-флюографії на 14-ий та 28-ий день.

-

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 години. Базові дослідження складу тафлупросту, що містить консервант бензалконію хлорид, 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 тафлупросту щодо зниження внутрішньоочного тиску та його наповнювача при одночасному застосуванні з 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-наповнювач. Склад препарату тафлупросту із додаванням та без додавання консерванта 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 препарату тафлупросту без додавання консерванта із препаратом тимололу без додавання консерванта, ефект тафлупросту щодо 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 без консерванта, 0,0015 % очних крапель, в кожне око 1 раз на добу протягом 8 днів концентрація тафлупростової кислоти у плазмі крові була низькою та мала аналогічні профілі на 1-ий та 8-ий день. Концентрація у плазмі крові досягала максимуму через 10 хвилин після введення дози та зменшувалась до рівня 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-й та на 8-й день, що свідчить про досягнення рівноважної концентрації лікарського засобу протягом першого тижня внутрішньоочного введення. Не було виявлено

статистично значимих відмінностей системної біодоступності між препаратом з консервантом і препаратом без консерванта.

У ході дослідження на кролях, всмоктування тафлупросту в внутрішньоочну рідину було порівняним після однократного закапування в очі 0,0015 % офтальмологічного розчину тафлупросту без консерванта та з консервантом.

Розподіл

У мавп не спостерігалось особливого розподілу радіоактивно міченого тафлупросту у райдужній оболонці – циліарному тілі або судинній оболонці, у т. ч. у пігментному епітелію сітківки, що вказує на низьку афінність до пігменту меланіну. Під час дослідження на щурах методом ауторадіографії всього тіла максимальна концентрація радіоактивності спостерігалася у порядку спадання в рогівці, повіках, склерах та райдужній оболонці. Поза 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 тафлупростової кислоти 500 нг/мл.

Біотрансформація

Основним шляхом метаболізму тафлупросту в організмі людини, який був проаналізований *in vitro*, є гідроліз до фармакологічно активного метаболіту – тафлупростової кислоти, яка далі метаболізується шляхом глюкуронування або бета-окислення. Продукти бета-окислення, 1,2-динор- і 1,2,3,4-тетранор-тафлупростової кислоти, які є фармакологічно неактивними, можуть піддаватися глюкуронуванню чи гідроксилюванню. Ферментна система цитохрому P450 (CYP) не бере участі в метаболізмі тафлупростової кислоти. З огляду на дані 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 внутрішньоочній гіпертензії.

Застосовується як монотерапія пацієнтам:

- для яких бажаним є застосування очних крапель, що не містять консервантів;
- з недостатньою реакцією на терапію першої лінії;

- з непереносимістю чи протипоказаннями до терапії першої лінії.

Як додаткове лікування у комбінації з бета-блокаторами.

Лікарський засіб призначається дорослим (віком від 18 років).

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії у людини не очікується, оскільки системні концентрації тафлупросту після внутрішньоочного введення є дуже низькими. Тому 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 бути тривалими і 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 із райдужними оболонками змішаних кольорів, наприклад, блакитно-карі, сіро-карі, жовто-карі та зелено-карі. Ризик збереження гетерохромії очей на все життя у разі лікування лише одного ока очевидний.

Існує можливий ріст волосся у місцях, де розчин тафлупросту неодноразово контактує з поверхнею шкіри.

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 із відомими факторами ризику розвитку кістозного набряку макули чи іритом/увеїтом.

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

Кожна крапля препарату ТАФЛОТАН® МУЛЬТІ містить близько 0,04 мг фосфатів, що відповідає вмісту 1,2 мг/мл. Якщо у пацієнта спостерігаються тяжкі порушення прозорого шару передньої частини ока (рогівки), то фосфати у дуже рідкісних випадках можуть викликати потемніння на рогівці через накопичення кальцію під час лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

Лікарський засіб не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують належних засобів контрацепції.

Вагітність

Належні дані щодо застосування тафлупросту вагітним жінкам відсутні. Тафлупрост може спричинити несприятливий фармакологічний вплив на вагітність і/або плід/новонародженого. Дослідження на тваринах показали його репродуктивну токсичність. Тому лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків нагальної потреби (у разі відсутності інших варіантів лікування).

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться тафлупрост та/або його метаболіти з грудним молоком. Дослідження на щурах показали виведення тафлупросту та/або його метаболітів із грудним молоком після місцевого застосування. Тому 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 запліднення.

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

Тафлупрост не впливає на здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми. Якщо після закапування препарату спостерігається тимчасова нечіткість зору, пацієнту слід дочекатися прояснення зору перед керуванням транспортним засобом або використанням інших механізмів.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендована доза – 1 крапля лікарського засобу в 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 внутрішньоочного тиску.

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів літнього віку корегувати дозу не потрібно.

Застосування пацієнтам із нирковою/печінковою недостатністю

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

Спосіб застосування

Пацієнтів необхідно проінформувати про правильне поводження з флаконом. При використанні флакона з препаратом вперше перед закапуванням в око пацієнт повинен насамперед навчитися користуватися флаконом так, щоб шляхом повільного натискання на нього отримати одну краплю препарату. Пацієнт повинен навчитися з впевненістю закапувати одну краплю за раз. Інакше більш підходящим може бути альтернативний варіант того самого лікарського препарату без консерванта в упаковках із однократною дозою.

Щоб попередити потенційне забруднення розчину, пацієнти не повинні торкатися своїх повік, навколишніх ділянок або будь-яких інших поверхонь кінчиком дозатора на флаконі. Рідину, що залишилася на кінчику дозатора після застосування очних крапель, слід негайно видалити, струснувши флакон вниз один раз. Кінчика дозатора не слід торкатися або витирати його.

Для зменшення ризику потемніння шкіри повік пацієнтам слід витирати будь-який 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 внутрішньоочно.

Після застосування кількості препарату, необхідного на 28 днів, об'єм, що залишився, становитиме приблизно 1 мл. Пацієнт не повинен намагатися повністю використати весь препарат у флаконі.

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 застосування тафлупросту дітям (віком до 18 років) ще не встановлені. Дані відсутні.

При використанні нового флакона

Не користуйтеся флаконом, якщо пакет пошкоджений або якщо пластмасове кільце навколо горлечка флакона відсутнє чи пошкоджене. Відкрийте пакет по пунктирній лінії. Запишіть дату, коли Ви відкрили флакон, на вільному місці, залишеному для дати на картонній коробці.

Кожного разу, коли Ви використовуєте Тафлотан® Мульті

1. Вимийте руки.
2. При першому використанні флакона , зніміть кільце контролю першого відкриття з ковпачка, потягнувши за вушко.
3. Відкрийте флакон, потягнувши за ковпачок.
4. При першому **використанні флакона**, видавіть одну краплю препарату у відходи.
5. Затисніть флакон між великим і середнім пальцями.
6. Закиньте назад голову або ляжте. Покладіть руку на чоло. Ваш вказівний палець повинен розміщуватися на одному рівні з бровами або залишатися на краю носа. Слід дотримуватися особливої обережності та стежити за тим, щоб кінчик дозатора флакона не торкався ока, шкіри навколо ока або пальців для уникнення можливого забруднення та зараження розчину.
7. Відтягніть нижню повіку вниз іншою рукою та подивіться вгору. Обережно натисніть на флакон і видавіть одну краплю в око між нижньою повікою та самим оком. Зверніть увагу на те, що може бути деякий інтервал між натисканням і появою краплі. Не натискайте надто сильно.
8. Закрийте око та затисніть внутрішній кут ока пальцем приблизно на 1 хвилину. Таким чином можна уникнути стікання краплі по носослізному каналу.
9. Витріть будь-які надлишки розчину зі шкіри навколо ока, щоб зменшити ризик потемніння шкіри повіки.
10. Струсніть флакон один раз вниз, щоб позбутися будь-яких надлишків розчину в кінчику. Не торкайтеся кінчика флакону та не витирайте його.
11. Накрийте флакон ковпачком і щільно закрийте його.

Передозування.

Передозування після внутрішньоочного введення малоімовірно.

У разі передозування лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень понад 1400 пацієнтів застосовували тафлупрост із консервантом як монотерапію або як додаткову терапію до тимололу 0,5 %. Найбільш поширеною побічною реакцією, пов'язаною із лікуванням, про яку повідомлялося, була очна гіперемія. Вона виникала приблизно у 13 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях тафлупросту з консервантом у Європі та США. У більшості випадків очна гіперемія була легка 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 тафлупросту без додання консерванта з препаратом тимололу без консерванта, очна гіперемія спостерігалася у 4,1% (13 з 320) пацієнтів, які застосовували тафлупрост.

Під час клінічних досліджень тафлупросту у Європі та США із максимальним періодом спостереження 24 місяці повідомлялося про зазначені нижче побічні реакції, пов'язані з лікуванням.

У кожній групі, виділеній за частотою, побічні 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 свербіж у очах, подразнення в очах, біль в очах, кон'юнктивальна/очна гіперемія, зміни вій (збільшена 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.

Невідомі (не можна встановити за наявними даними): ірит (запалення райдужної оболонки)/увеїт (запалення судинної оболонки), поглиблення борозни повіки, макулярний набряк/ цистозний макулярний набряк.

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

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Невідомі (не можна встановити за наявними даними): загострення астми, утруднення дихання.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

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

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського препарату є важливим. Це дає змогу безперервно контролювати баланс користі та ризику лікарського засобу. Лікарів просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Використати протягом 28 днів після відкриття флакона.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі від 2 до 8 °C.

Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакона зберігати при температурі не вище 25 °C.

Упаковка.

По 3 мл у флаконі з дозатором та кришкою з контролем першого відкриття. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Сантен АТ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Келлопортінкату 1, Тампере, 33100, Фінляндія.