

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Taflotan 15 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml ögondroppar, lösning, innehåller 15 mikrogram tafluprost.

En endosbehållare (0,3 ml) med ögondroppar, lösning, innehåller 4,5 mikrogram tafluprost.
En droppe (ca 30 µl) innehåller ca 0,45 mikrogram tafluprost.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml ögondroppar, lösning, innehåller 1,2 mg fosfat och en droppe innehåller cirka 0,04 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare (ögondroppar).

En klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck vid öppenvinkelglaukom och okulär hypertension.

Som monoterapi hos patienter

- o som kan ha nytta av ögondroppar utan konserveringsmedel
- o med otillräckligt svar på förstahandsbehandling
- o med intolerans mot förstahandsbehandling eller där sådan behandling är kontraindicerad.

Som tilläggsterapi till betablockerare.

Taflotan är avsett för vuxna från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe Taflotan i det (de) påverkade ögats (ögonens) konjunktivalsäck en gång dagligen på kvällen.

Dosen ska inte överskrida en droppe dagligen eftersom mer frekvent administrering kan ge en sämre ögontryckssänkande effekt.

Endast för engångsbruk. En behållare räcker för att behandla båda ögonen. Ej använd lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

Användning till äldre

Dosändring är inte nödvändigt för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tafluprost för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Användning vid nedsatt njur-/leverfunktion

Tafluprost har inte studerats hos patienter med nedsatt njur-/leverfunktion och ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Administreringssätt

För att minska risken för mörkfärgning av ögonlockshuden bör patienten torka bort lösning som eventuellt hamnat på huden. Liksom med andra ögondroppar rekommenderas nasolakrimal ocklusion eller försiktig slutning av ögonlocken efter tillförsel. Detta kan minska systemisk absorption av läkemedel som administreras okulärt.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används bör preparaten administreras med minst 5 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen tafluprost eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling inleds ska patienten informeras om risken för ögonfranstillväxt, mörkfärgning av ögonlockshuden och ökad irispigmentering. Vissa av dessa förändringar kan vara bestående och leda till skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas.

Pigmenteringsförändringen hos iris sker långsamt och märks eventuellt inte på flera månader. Förändringen av ögonfärg har framför allt observerats hos patienter med melerad färg på iris, t.ex. blåbrun, gråbrun, gulbrun eller grönbrun. Det föreligger en uppenbar risk för permanent heterokromi mellan ögonen när endast ett öga behandlas.

Det finns risk för att hårväxt uppkommer på områden där tafluprost-lösningen vid upprepade tillfällen kommer i kontakt med hudytan.

Det finns ingen erfarenhet av tafluprost vid neovaskulärt, slutet kammarvinkel-, trångvinkel- eller kongenitalt glaukom. Erfarenheten av tafluprost till patienter med afaki och pigmentärt glaukom eller pseudoexfoliationsglaukom är begränsad.

Försiktighet rekommenderas när tafluprost används till patienter med afaki, pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller brustna främre kammarlinser, eller till patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem eller irit/uveit.

Det finns ingen erfarenhet av patienter med svår astma. Sådana patienter ska därför behandlas med försiktighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner förväntas hos människa eftersom systemiska koncentrationer av tafluprost är extremt låga efter okulär administrering. Specifika interaktionsstudier med andra läkemedel har därför inte utförts med tafluprost.

I kliniska studier användes tafluprost samtidigt med timolol utan bevis på interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Taflotan får inte användas av kvinnor i fertil ålder såvida inte adekvata preventivmetoder används (se avsnitt 5.3)

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tafluprost. Tafluprost kan ha skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Taflotan ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (då inga andra behandlingsalternativ är tillgängliga).

Amning

Det är okänt om tafluprost eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En studie på råttor har påvisat utsöndring av tafluprost och/eller dess metaboliter i bröstmjolk efter topikal administrering (se avsnitt 5.3). Tafluprost ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter på parning eller fertilitet påvisades hos varken hon- eller hanrättor som gavs doser på upp till 100 µg/kg tafluprost per dag intravenöst.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tafluprost har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid andra okulära behandlingar, om övergående dimsyn inträffar vid instillation, ska patienten vänta tills synen klarnar innan han/hon kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har mer än 1 400 patienter behandlats med tafluprost med konserveringsmedel antingen som monoterapi eller som tilläggsterapi till timolol 5 mg/ml. Den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen var okulär hyperemi, som förekom hos ungefär 13 % av de patienter som deltog i kliniska studier med tafluprost med konserveringsmedel i Europa och USA. Den okulära hyperemin var i de flesta fall lindrig och ledde till avbrytande hos i genomsnitt 0,4 % av de patienter som deltog i de pivotala studierna. I en tre månaders fas III-studie i USA där man jämförde en tafluprostformulering utan konserveringsmedel med en timololformulering utan konserveringsmedel förekom okulär hyperemi hos 4,1 % (13 av 320) av de patienter som behandlats med tafluprost.

Följande behandlingsrelaterade biverkningar har rapporterats under kliniska prövningar med tafluprost i Europa och USA efter som mest 24 månaders uppföljning:

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande frekvens.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): huvudvärk

Ögon

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ögonklåda, ögonirritation, ögonsmärta, konjunktival/okulär hyperemi, ögonfransförändringar (ökad längd och tjocklek på och ökat antal ögonfransar), torra ögon, känsla av skräp i ögat, missfärgning av ögonfransar, ögonlockserytem, yttlig punktformad hornhinneinflammation (keratitis punctata superficialis, KPS), fotofobi, ökad tårproduktion, dimsyn, nedsatt synskärpa och ökad irispigmentering.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): ögonlockspigmentering, ögonlocksödem, astenopi, konjunktivalt ödem, ögonsekretion, blefarit, celler i främre ögonkammaren, obehag i ögonen, ljusväg i främre ögonkammaren, konjunktival pigmentering, konjunktivala folliklar, allergisk konjunktivit och onormal känsla i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): irit/uveit, djupare ögonlocksåra, makulaödem/cystiskt makulaödem.

I mycket sällsynta fall har förkalkning av hornhinnan rapporterats i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat för vissa patienter med betydande skador på hornhinnan.

Andningsvägar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): förvärrad astma, dyspné.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hypertrikos på ögonlock

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala (webbplats: www.lakemedelsverket.se).

4.9 Överdosering

Det är osannolikt att överdosering inträffar efter okulär administrering. Om överdosering skulle inträffa bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, prostaglandinanaloger

ATC-kod: S01EE05

Verkningsmekanism

Tafluprost är en fluorinerad analog till prostaglandin $F_{2\alpha}$. Tafluprostsyra, tafluprosts biologiskt aktiva metabolit, är en mycket stark och selektiv agonist på den humana prostanoida FP-receptorn.

Tafluprostsyra har en 12 gånger högre affinitet för FP-receptorn än latanoprost. Farmakodynamiska studier på apa antyder att tafluprost minskar intraokulärt tryck genom att öka det uveosklerala utflödet av kammarevatten.

Farmakodynamisk effekt

Försök på normotoniska apor med okulär hypertoni har visat att tafluprost är effektivt för att sänka det intraokulära trycket (IOP). I en studie där man undersökte den IOP-sänkande effekten hos tafluprostmetaboliter var det endast tafluprostsyra som ledde till en signifikant sänkning av IOP.

När kaniner behandlades i 4 veckor med en 0,0015-procentig oftalmisk tafluprostlösning en gång dagligen, ökade blodflödet i synnervens huvud signifikant (15 %) jämfört med utgångsvärdena när mätning gjordes med LSFG (laser speckle flowgraphy) dag 14 och 28.

Klinisk effekt

Sänkning av intraokulärt tryck (IOP) inträder mellan 2 och 4 timmar efter den första administreringen och maximal effekt uppnås cirka 12 timmar efter instillation. Effekten varar i minst 24 timmar. Pivotala studier med en tafluprostformulering innehållande konserveringsmedlet bensalkoniumklorid har visat att tafluprost är effektivt som monoterapi och har en additiv effekt när det administreras som tilläggsterapi till timolol. I en sexmånadersstudie uppvisade tafluprost en signifikant sänkning av intraokulärt tryck med 6–8 mmHg vid olika tidpunkter på dygnet, jämfört med 7–9 mmHg med latanoprost. I en andra sexmånaders klinisk studie sänkte tafluprost IOP med 5–7 mmHg jämfört med 4–6 mmHg med timolol. Tafluprosts IOP-sänkande effekt upprätthölls under förlängningen av dessa studier i upp till 12 månader. I en sexveckorsstudie jämfördes den IOP-sänkande effekten hos tafluprost med dess vehikel som tillägg till timolol. I jämförelse med utgångsvärdena (mätt efter en 4 veckors inledning på timolol) var den ytterligare IOP-sänkande effekten 5–6 mmHg i timolol-tafluprostgruppen och 3–4 mmHg i timolol-vehikelgruppen. I en mindre överkorsningsstudie med en 4 veckors behandlingsperiod uppvisade tafluprostformulering med och utan konserveringsmedel en likartad IOP-sänkande effekt på 5 mmHg. I en tremånadersstudie i USA där man jämförde tafluprostformulering utan konserveringsmedel med timololformulering utan konserveringsmedel låg den IOP-sänkande effekten hos tafluprost på mellan 6,2 och 7,4 mmHg vid olika tidpunkter, medan motsvarande effekt hos timolol varierade mellan 5,3 och 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter okulär tillförsel en gång dagligen av en droppe tafluprost 0,0015 % ögondroppar utan konserveringsmedel i endosbehållare i båda ögonen under 8 dagar var plasmakoncentrationerna av tafluprostsyra låga och hade likartade profiler dag 1 och dag 8. Plasmakoncentrationerna var som högst 10 minuter efter dosering och sjönk under den lägre detektionsgränsen (10 pg/ml) inom en timme efter dosering. Genomsnittliga värden på C_{max} (26,2 och 26,6 pg/ml) och AUC_{0-8h} (394,3 och 431,9 pg*min/ml) var likartade dag 1 och dag 8, vilket antyder att en jämn läkemedelskoncentration uppnåddes under den första veckan med okulär dosering. Inga statistiskt signifikanta skillnader i systemisk biotillgänglighet mellan formuleringar med och utan konserveringsmedel påvisades.

I en studie på kanin var absorptionen av tafluprost in i kammarvattnet jämförbar efter en enkel okulär instillation av 0,0015-procentig tafluprostlösning med respektive utan konserveringsmedel.

Distribution

Hos apa förekom ingen särskild distribution av radioaktivt märkt tafluprost i iris/ciliarkropp eller åderhinna inklusive näthinnepigmentepitel, vilket tyder på låg affinitet för melaninpigment. I en studie med helkroppsaautoradiografi på råttor observerades de högsta radioaktiva koncentrationerna i kornea, och därefter i ögonlock, sklera och iris. Utanför ögat observerades radioaktivitet i tårvägar, gom, matstrupe och mag-tarmkanal, njurar, gallblåsa och urinblåsa.

Tafluprostsyrans bindning till humant serumalbumin *in vitro* var 99 % vid 500 ng/ml tafluprostsyra.

Metabolism

Den huvudsakliga metabola vägen för tafluprost hos människa, som testades *in vitro*, är hydrolys till den farmakologiskt aktiva metaboliten tafluprostsyra, som metaboliseras vidare genom glukuronidering eller betaoxidation. Produkter som bildas vid betaoxidation, 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranor-tafluprostsyror, är farmakologiskt inaktiva och kan glukuroniseras eller hydroxyleras. Enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) är inte inblandat i metabolismen av tafluprostsyra. Den studie som utförts på korneavävnad från kanin och med renade enzymer visar att karboxylesteras är det esteras som främst leder till att en esterhydrolys till tafluprostsyra sker. Även butylkolinesteras kan bidra till hydrolysen, dock inte acetylcholinesteras.

Eliminering

Efter att råttor 1 gång dagligen fått 3H -tafluprost (0,005-procentig ögondroppslösning; 5 µl/öga) i båda ögonen under 21 dagar återfanns cirka 87 % av den totala radioaktiva dosen i exkret. Den andel av den

totala dosen som utsöndrades i urinen uppgick till cirka 27–38 %, medan cirka 44–58 % av dosen hade utsöndrats via avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, systemisk allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Liksom andra PGF₂-agonister orsakade upprepad dosering med tafluprost vid topikal okulär administrering till apor irreversibla effekter på irispigmentering och reversibel förstoring av palpebral fissur.

Ökning av uteruskontraktioner *in vitro* hos råtta och kanin observerades vid tafluprostsyrakoncentrationer som överskred 4 respektive 40 gånger de maximala plasmakoncentrationerna av tafluprostsyra hos människa. Uterotonisk aktivitet hos tafluprost har inte testats i humana uteruspreparat.

Reproduktionstoxikologiska studier utfördes på råtta och kanin med intravenös tillförsel. Hos råtta observerades inga negativa effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling vid systemisk exponering som var mer än 12 000 gånger högre än den maximala kliniska exponeringen baserat på C_{max} eller mer än 2 200 gånger högre baserat på AUC.

I gångse studier avseende embryo- och fosterutveckling orsakade tafluprost minskad fostervikt och ökat antal postimplantationsförluster. Tafluprost ökade incidensen av såväl skelettmissbildningar hos råtta som incidensen av skall-, hjärn- och ryggradsmissbildningar hos kanin. I kaninstudien var koncentrationer av tafluprost och dess metaboliter i plasma under kvantifieringsnivån.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta observerades ökad dödlighet för nyfödda, minskad kroppsvikt och försenad utveckling av ytterörat hos avkomman vid tafluprostdoser som var mer än 20 gånger högre än den kliniska dosen.

Experiment på råttor med radioaktivt märkt tafluprost visade att cirka 0,1 % av den topikalt applicerade dosen på ögon överfördes till mjölk. Eftersom halveringstiden för den aktiva metaboliten (tafluprostsyra) i plasma är mycket kort (ej detekterbar efter 30 minuter hos människa) motsvarade största delen av radioaktiviteten troligen metaboliter med ringa eller ingen farmakologisk aktivitet. Baserat på metabolism av läkemedlet och naturliga prostaglandiner förväntas den orala biotillgängligheten vara mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Saltsyra och/eller natriumhydroxid för att justera pH
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Efter första öppnandet av foliepåsen: 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Efter öppnandet av foliepåsen:

- Förvara endosbehållarna i den ursprungliga foliepåsen.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Kassera öppnad endosbehållare med eventuell kvarvarande lösning omedelbart efter användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE) förpackade i foliepåse. Varje endosbehållare har en fyllnadsvolym på 0,3 ml och det finns 10 behållare i varje foliepåse.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 30 x 0,3 ml endosbehållare och 90 x 0,3 ml endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
FI-33720 Tammerfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25329

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 juli 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 30 april 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-12-17