

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tafluprost/Timolol Santen 15 mikrogram/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller: tafluprost 15 mikrogram och timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

En endosbehållare (0,3 ml) med ögondroppar, lösning innehåller 4,5 mikrogram tafluprost och 1,5 mg timolol. En droppe (ca 30 mikroliter) innehåller ca 0,45 mikrogram tafluprost och 0,15 mg timolol.

Hjälpämne med känd effekt: En ml ögondroppar, lösning innehåller 1,3 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 med ett pH på 6,0–6,7 och en osmolalitet på 290–370 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av det intraokulära trycket hos vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension som inte svarar tillräckligt på topikal monoterapi med betablockerare eller prostaglandinanaloger och som kräver en kombinationsbehandling och kan ha nytta av ögondroppar utan konserveringsmedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad behandling är en ögondroppe i konjunktivalsäcken i det (de) påverkade ögat (ögonen) en gång dagligen.

Om en dos glöms bort ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Dosen ska inte överstiga en droppe i det påverkade ögat dagligen.

Tafluprost/Timolol Santen är en steril lösning utan konserveringsmedel förpackad i en endosbehållare. Endast för engångsbruk. En behållare räcker för att behandla båda ögonen. Ej använd lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tafluprost/Timolol Santen för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Tafluprost/Timolol Santen rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Användning till äldre

Dosändring är inte nödvändigt för äldre patienter.

Användning vid nedsatt njur-/leverfunktion

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

Administreringssätt

Okulär användning

För att minska risken för mörkfärgning av ögonlockshuden ska patienten torka bort lösning som eventuellt hamnat på huden.

Nasolakrimal oklusion eller att ha slutna ögonlock under 2 minuter, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av den lokala effekten.

Om mer än ett topikalt ögonläkemedel används ska preparaten administreras med minst 5 minuters mellanrum.

Kontaktlinser ska avlägsnas före administrering av ögondroppar och kan återinsättas efter 15 minuter.

Patienter ska informeras om att behållaren inte får komma i kontakt med ögat eller omgivande strukturer för att undvika ögonskada (se bruksanvisningen).

Patienter ska också informeras att ögondroppar, om de hanteras på ett felaktigt sätt, kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Sinusbradykardi, sjuka sinus-syndrom, inklusive sinoatriellt block, atrioventrikulärt block (grad II eller III) som inte kontrolleras med en pacemaker. Symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Systemiska effekter:

Liksom för andra ögondroppar absorberas tafluprost och timolol systemiskt. Beroende på den betaadrenerga komponenten timolol, kan samma kardiovaskulära, pulmonella och andra biverkningar som med systemiska betablockerare uppträda. Incidensen för systemiska biverkningar vid administrering av ögondroppar är lägre än vid systemisk administrering. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Hjärtat:

Innan behandling med betablockerare till patienter med hjärt-kärlsjukdomar (som kranskärlssjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni påbörjas ska en noggrann bedömning göras och behandling med andra aktiva substanser övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar ska följas noggrant avseende tecken på försämring av sjukdomen och biverkningar.

Betablockerare ska endast användas med försiktighet till patienter med atrioventrikulärt (AV) block grad I med anledning av dess negativa effekt på överledningstiden.

Blodkärl:

Patienter med svåra cirkulatoriska störningar/sjukdomar (dvs. svår form av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Andningsvägar:

Luftvägsreaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av ögondroppar innehållande betablockerare. Tafluprost/Timolol Santen ska administreras med försiktighet till patienter med mild eller medelsvår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Hypoglykemi/diabetes:

Betablockerare ska administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med labil diabetes eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av betablockerare kan utlösa en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan:

Ögondroppar innehållande betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan ska behandlas med försiktighet.

Andra betablockerande medel:

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol (en komponent i Tafluprost/Timolol Santen) ges till patienter som står på ett systemiskt betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte.

Trångvinkelglaukom:

Hos patienter med trångvinkelglaukom är det första behandlingsmålet att åter öppna vinkeln. Detta kräver att pupillen dras ihop med ett miotikum. Timolol har liten eller ingen effekt på pupillen. När timolol används för att minska intraokulärt tryck vid trångvinkelglaukom, ska det användas tillsammans med ett miotikum och inte ensamt.

Anafylaktiska reaktioner:

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering av sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Koroidal avlossning:

Efter filtrationskirurgi har koroidal avlossning rapporterats i samband med behandling med kammarvattenproduktionshämmande terapi (t.ex. timolol, acetazolamid).

Anestesi vid kirurgi:

Den systemiska effekten av betaagonister, t.ex. adrenalin kan blockeras av ögondroppar som innehåller betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med timolol.

Innan behandling inleds ska patienten informeras om risken för ögonfranstillväxt, mörkfärgning av ögonlockshuden och ökad irispigmentering, som är relaterade till behandling med tafluprost. 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 vid ensidig behandling.

Det finns risk för att hårväxt uppkommer på områden där tafluprostlösningen vid upprepade tillfällen kommer i kontakt med huden.

Det finns ingen erfarenhet av tafluprost vid neovaskulärt glaukom, glaukom med slutna kammarvinkel, trångvinkelglaukom 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det finns en potential för additiva effekter som leder till hypotension och/eller påtaglig bradykardi när ögondroppar innehållande betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmimedel (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika och guanetidin.

Orala betaadrenerga blockerande medel kan förstärka den hypertensiva rebound-reaktion som kan följa på utsättning av klonidin.

Potentierad systemisk betablockad (t.ex. sänkt hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol. Mydriasis till följd av samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin) har rapporterats i enstaka fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Tafluprost/Timolol Santen hos gravida kvinnor.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Tafluprost/Timolol Santen.

Tafluprost/Timolol Santen rekommenderas inte under graviditet om det inte är absolut nödvändigt (då inga andra behandlingsalternativ är tillgängliga).

Tafluprost:

Det finns inga adekvata data från användningen av tafluprost hos gravida kvinnor. Tafluprost kan ha skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller på fostret/det nyfödda barnet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Timolol:

Det finns inga adekvata data från användningen av timolol hos gravida kvinnor. Timolol rekommenderas inte under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare ges oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotension, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda barnet när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet ska noga övervakas under dess första dagar i livet om Tafluprost/Timolol Santen ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Amning

Betablockerare utsöndras i bröstmjölken. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjölken så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemisk absorption, se avsnitt 4.2.

Det är okänt om tafluprost och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att tafluprost och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken (för detaljer se avsnitt 5.3). Vid

terapeutiska doser av ögondroppar innehållande tafluprost blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk så låg att inga kliniska symtom kan uppkomma hos barnet.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning om behandling med Tafluprost/Timolol Santen krävs.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Tafluprost/Timolol Santen på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna av Tafluprost/Timolol Santen på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Om patienten vid administrering upplever biverkningar såsom övergående dimsyn ska patienten dock inte framföra fordon eller använda maskiner tills patienten mår bra och har klar syn.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har över 484 patienter behandlats med tafluprost/timolol. Den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen var konjunktival/okulär hyperemi. Den förekom hos ungefär 7 % av patienter som deltog i de kliniska studierna i Europa, var lindrig i de flesta fall och ledde till avbruten behandling hos 1,2 % av patienterna.

De biverkningar som rapporterades i de kliniska studierna med tafluprost/timolol var begränsade till de som tidigare rapporterats för någon av de enskilda aktiva substanserna tafluprost eller timolol. Inga nya biverkningar specifika för tafluprost/timolol observerades i de kliniska studierna. Majoriteten av de biverkningar som rapporterats var okulära, milda eller måttliga i svårighetsgrad och inga var allvarliga.

Liksom andra topikalt administrerade preparat för oftalmiskt bruk absorberas tafluprost och timolol systemiskt. Detta kan ge liknande biverkningar som ses med systemiska betablockerande medel. Incidensen för systemiska biverkningar vid topikal administrering i ögat är lägre än vid systemisk administrering. De uppräknade biverkningarna inkluderar reaktioner som observerats inom klassen oftalmologiska betablockerare.

Nedanstående biverkningar har rapporterats för tafluprost/timolol i kliniska studier (inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande frekvens).

Frekvensen av möjliga biverkningar som listas nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\,000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Tafluprost/timolol-kombination

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk.

Ögon	Vanliga	Konjunktival/okulär hyperemi, ögonklåda, ögonsmärta, ögonfransförändringar (ökad längd, tjocklek på och ökat antal ögonfransar), missfärgning av ögonfransar, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögonen, dimsyn, fotofobi.
	Mindre vanliga	Onormal känsla i ögat, torra ögon, ögonbesvär, konjunktivit, ögonlockserytem, ögonallergi, ögonlocksödem, yttlig punktatkeratit, ökat tårflöde, inflammation i främre kammaren, astenopi, blefarit.

Ytterligare biverkningar som har observerats med någon av de aktiva substanserna (tafluprost eller timolol) och som möjligen även kan uppstå med Tafluprost/Timolol Santen listas nedan:

Tafluprost

Organsystemklass	Biverkningar
Ögon	Minskad synskärpa, ökad irispigmentering, ögonlockspigmentering, konjunktivalt ödem, ögonutsöndring, celler i främre kammaren, ljusväg i främre ögonkammaren, allergisk konjunktivit, konjunktival pigmentering, konjunktivala folliklar, fördjupning av ögonlockens sulcus, irit/uveit, makulaödem/cystiskt makulaödem.
Hud och subkutan vävnad	Hypertrikos på ögonlock.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Förvärrad astma, dyspné.

Timolol

Organsystemklass	Biverkningar
Immunsystemet	Tecken och symtom på allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokalt och generaliserat utslag, anafylaxi, klåda.
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi.
Psykiatriska tillstånd	Depression, sömnlöshet, mardrömmar, minnesförlust, nervositet, hallucination.
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, svimning, parestesier, ökade tecken och symtom på myasthenia gravis, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi.
Ögon	Keratit, nedsatt korneal sensibilitet, synrubbingar inklusive refraktionsförändringar (på grund av utsättande av miotikum i vissa fall), ptos, diplopi, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi, se avsnitt 4.4), tårflöde, korneal erosion.

Öron och balansorgan	Tinnitus.
Hjärtat	Bradykardi, bröstsmärta, hjärklappning, ödem, arytm, kongestiv hjärtsvikt, hjärtstillestånd, hjärtblock, atrioventrikulärt block, hjärtsvikt.
Blodkärl	Hypotension, claudicatio, Raynauds fenomen, kalla händer och fötter.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné, bronkospasm (huvudsakligen hos patienter med befintlig bronkospastisk sjukdom), andningssvikt, hosta.
Magtarmkanalen	Illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, smakförändring, buksmärta, kräkningar.
Hud och subkutan vävnad	Alopeki, psoriasisliknande hudutslag eller försämring av psoriasis, hudutslag.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Systemisk lupus erythematosus, myalgi, artropati.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Peyronies sjukdom, minskad libido, sexuell dysfunktion.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni/trötthet, törst.

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

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
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Det är osannolikt att en topikal överdos av tafluprost skulle uppkomma eller vara förenad med toxicitet.

Det har förekommit rapporter om oavsiktlig överdos med timolol som resulterat i systemeffekter liknande de som observeras med systemiska betaadrenerga blockerande medel, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.8).

Om överdosering med Tafluprost/Timolol Santen inträffar ska behandlingen vara symtomatisk och stödjande. Timolol är inte lätt att dialysera.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, beta-receptorblockerande medel, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Tafluprost/Timolol Santen är en fast kombination av två aktiva substanser, tafluprost och timolol. Dessa två aktiva substanser sänker det intraokulära trycket (IOP) genom kompletterande verkningsmekanismer och den kombinerade effekten ger ytterligare sänkning av IOP jämfört med om respektive substans ges som monoterapi.

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. Farmakodynamiska studier på apa antyder att tafluprost minskar intraokulärt tryck genom att öka det uveosklerala utflödet av kammervatten.

Timololmaleat är en icke-selektiv blockerare av betaadrenerga receptorer. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie och tonografistudier tyder på att den huvudsakliga effekten är förknippad med minskad bildning av vätska. I vissa studier har dock en lätt ökning av utflödet av vätska iakttagits.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 6-månadersstudie (n=400) på patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och genomsnittligt obehandlat IOP mellan 24 och 26 mmHg jämfördes den IOP-sänkande effekten av tafluprost/timolol (en gång dagligen på morgonen) med samtidig administrering av 0,0015 % tafluprost (en gång dagligen på morgonen) och 0,5 % timolol (två gånger dagligen). Tafluprost/timolol hade likvärdig effekt som samtidig behandling med 0,0015 % tafluprost och 0,5 % timolol vid alla tidpunkter och besök med den allmänt använda marginalen för likvärdighet på 1,5 mmHg. Den genomsnittliga minskningen av IOP på dygnsbasis var 8 mmHg i båda armarna vid det primära effektmåttet efter 6 månader (minskning på mellan 7 och 9 mmHg i båda armarna vid olika tidpunkter under dagen på studiebesöken).

I en annan 6-månadersstudie (n=564) jämfördes tafluprost/timolol med respektive monoterapi hos patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension och genomsnittligt obehandlat intraokulärt tryck mellan 26 och 27 mmHg. Patienter som var otillräckligt kontrollerade med antingen 0,0015 % tafluprost (IOP 20 mmHg eller högre med behandling) eller 0,5 % timolol (IOP 22 mmHg eller högre med behandling) randomiserades till att behandlas med tafluprost/timolol eller samma monoterapi. Den genomsnittliga minskningen av IOP på dygnsbasis med tafluprost/timolol var statistiskt överlägsen jämfört med tafluprost en gång dagligen på morgonen eller timolol två gånger dagligen, vid besöken vid 6 veckor, 3 månader (primärt effektmått) och 6 månader. Den genomsnittliga minskningen av IOP på dygnsbasis från utgångsvärdet med tafluprost/timolol vid 3 månader var 9 mmHg, jämfört med 7 mmHg som observerades för båda monoterapierna. Minskningen av IOP med tafluprost/timolol vid olika tidpunkter under dagen under besöken varierade mellan 8 och 9 mmHg i jämförelsegruppen för monoterapi med tafluprost och mellan 7 och 9 mmHg i jämförelsegruppen för monoterapi med timolol.

Kombinerade data från tafluprost/timolol-patienter med höga utgångsvärden för IOP på 26 mmHg (genomsnittlig dygnsbasis) eller högre i dessa två pivotala studier (n=168) visade att den genomsnittliga minskningen av IOP på dygnsbasis var 10 mmHg vid det primära effektmåttet (3 eller 6 månader) som varierade mellan 9 och 12 mmHg vid olika tidpunkter under dagen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tafluprost/Timolol Santen för alla grupper av den pediatrika populationen (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmakoncentrationer av tafluprostsyra och timolol undersöktes hos friska frivilliga efter engångsdos och upprepade okulär dosering under åtta dagar av tafluprost/timolol (en gång dagligen), 0,0015 % tafluprost (en gång dagligen) och 0,5 % timolol (två gånger dagligen). Plasmakoncentrationer av tafluprostsyra var högst 10 minuter efter dosering och sjönk under den lägre detektionsgränsen (10 pg/ml) innan det gått 30 minuter efter tafluprost/timolol-dosering. Ansamling av tafluprostsyra var försumbar och genomsnittlig tafluprostsyra AUC_{0-last} (monoterapi: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; tafluprost/timolol: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) och genomsnittlig C_{max} (monoterapi: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; tafluprost/timolol: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) var båda något lägre med tafluprost/timolol jämfört med tafluprost-monoterapi på dag 8. Plasmakoncentrationerna av timolol var högst vid medianvärdena för T_{max} vid 15 och 37,5 minuter efter tafluprost/timolol-dosering på dag 1 och 8. Genomsnittligt AUC_{0-last} för timolol dag 8 (monoterapi: $5\,750 \pm 2\,440$ pg·h/ml; tafluprost/timolol: $4\,560 \pm 2\,980$ pg·h/ml) och genomsnittligt C_{max} (monoterapi: $1\,100 \pm 550$ pg/ml; tafluprost/timolol: 840 ± 520 pg/ml) var båda något lägre med tafluprost/timolol jämfört med monoterapi med timolol. Den lägre exponeringen för timolol i plasma med tafluprost/timolol tycks bero på dosering en gång dagligen för tafluprost/timolol jämfört med dosering två gånger dagligen med timolol-monoterapi.

Tafluprost och timolol absorberas genom kornea. Hos kaniner var genomträngningen av tafluprost i kornea från tafluprost/timolol liknande den för monopreparat av tafluprost efter en enda administrering medan genomträngningen av timolol var något mindre från tafluprost/timolol jämfört med monopreparat av timolol. För tafluprostsyra var AUC_{4h} $7,5$ ng·h/ml efter administrering av tafluprost/timolol och $7,7$ ng·h/ml efter administrering av monopreparat av tafluprost. För timolol var AUC_{4h} 585 ng·h/ml och 737 ng·h/ml efter administrering av tafluprost/timolol och monopreparat av timolol. T_{max} för tafluprostsyra var 60 minuter för både tafluprost/timolol och monopreparat av tafluprost, medan T_{max} för timolol var 60 min för tafluprost/timolol och 30 min för monopreparat av timolol.

Distribution

Tafluprost

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, lever, gallblåsa och urinblåsa. Tafluprostsyrans bindning till humant serumalbumin *in vitro* var 99 % vid 500 ng/ml tafluprostsyra.

Timolol

Den högsta nivån av timolol-relaterad radioaktivitet i kammarvattnet uppnåddes 30 minuter efter en enda applicering av 3H -radiomärkt timolol (0,5 % lösning: 20 µl/öga) i båda ögonen hos kaniner. Timolol utsöndras från kammarvattnet mycket snabbare än från de pigmenterade vävnaderna iris och ciliarkroppen.

Metabolism

Tafluprost

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 acetylkolinesteras.

Timolol

Timolol metaboliseras i levern huvudsakligen via CYP2D6-enzym till inaktiva metaboliter som huvudsakligen utsöndras via njurarna.

Eliminering

Tafluprost

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.

Timolol

Skenbar halveringstid från human plasma är ca 4 timmar. Timolol metaboliseras i stor utsträckning i levern och metaboliterna utsöndras i urinen tillsammans med 20 % oförändrat timolol efter peroral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tafluprost/Timolol Santen

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och okulära farmakokinetiska studier visade inte några särskilda risker för människa. Den okulära och systematiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna är väl etablerad.

Tafluprost

Karcinogenicitet, mutagenicitet, allmänt

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.

Förhöjda 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.

Fertilitet

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

Graviditet

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 i plasma av tafluprost och dess metaboliter 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.

Amning

Experiment på råttor med radioaktivt märkt tafluprost visade att cirka 0,1 % av den topikalt applicerade ögondosen 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 tafluprost och naturliga prostaglandiner förväntas den orala biotillgängligheten vara mycket låg.

Timolol

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av 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 originalfoliepåsen. Ljuskänsligt.
- 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 förpackad i en foliepåse tillverkad av ett pappersbelagt aluminium-polyetenlaminat. 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 och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64942

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-10-31

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-31

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se