

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Taflotan® 15 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml silmätippaliuosta sisältää 15 mikrogrammaa tafluprostia.

Yksi kerta-annospakkaus (0,3 ml) silmätippaliuosta sisältää 4,5 mikrogrammaa tafluprostia. Yksi tippa (noin 30 µl) sisältää noin 0,45 mikrogrammaa tafluprostia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus (silmatipat).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen avokulmaglaukoomassa ja okulaarisessa hypertensiossa.

Ainoana hoitona potilaille:

- joille olisi hyötyä säilytysaineettomista silmätipoista
- joilla ei saada riittävää vastetta ensisijaishoidolla
- jotka eivät siedä ensisijaishoitoa tai joille ensisijaishoito on vasta-aiheinen.

Lisänä beetasalpaajahoitoon.

Taflotan-silmätippoja käytetään 18 vuotta täyttäneille aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on yksi tippa Taflotan-silmätippoja sairaan silmän/sairaiden silmien sidekalvopussiin kerran päivässä iltaisin.

Lääkettä ei saa käyttää useammin kuin kerran päivässä, sillä tiheämpi annostelu saattaa vähentää lääkkeen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Kerta-annospakkaus on vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi kerta-annospakkaus sisältää tarpeeksi liuosta molempiin silmiin. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.

Käyttö vanhuksille

Annostuksen muuttaminen vanhuksille ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Tafluprostin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käyttö potilaille, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta

Tafluprostin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta, ja siksi sitä tulee käyttää varoen sellaisille potilaille.

Antotapa

Potilaiden tulee pyyhkiä ylimääräinen liuos iholta, jolloin silmäluomen ihon tummentumisen riski pienenee. Kuten yleensäkin silmätippoja käytettäessä, nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomen kevyttä sulkemista tiputtamisen jälkeen suositellaan. Tämä saattaa vähentää silmän kautta annosteltavien lääkkeiden systeemistä imeytymistä.

Käytettäessä useampaa kuin yhtä silmälääkettä pitää kunkin lääkkeen annon väliin jättää vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tafluprosti) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista potilaille tulee kertoa, että lääke voi aiheuttaa silmäripsien kasvua, silmäluomen ihon tummumista ja lisätä värikalvon pigmentaatiota. Jotkut mainituista muutoksista voivat olla pysyviä ja johtaa siihen, että silmät ovat erinäköiset, jos vain yhtä silmää hoidetaan.

Värikalvon pigmentaatiomuutos tapahtuu hitaasti eikä sitä välttämättä huomaa moneen kuukauteen. Silmän värimuutosta on enimmäkseen todettu potilailla, joilla on moniväriset värikalvot, esimerkiksi siniruskeat, harmaaruskeat, keltaruskeat ja vihreäruskeat. Hoidettaessa vain yhtä silmää on hyvin mahdollista, että tuloksena on pysyvästi eriväriset silmät.

Tafluprostiliuksen kanssa toistuvasti kosketuksissa olevilla alueilla voi mahdollisesti ilmetä karvankasvua.

Tafluprostin käytöstä uudissuoniglaukooman, sulkukulmaglaukooman, ahdaskulmaglaukooman tai synnyynnäisen glaukooman hoidossa ei ole kokemusta. Tafluprostin käytöstä afakiapotilaille ja pigmenttiglaukoomaa tai pseudoekfoliativista glaukoomaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta.

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä tafluprostia afakiapotilaille, pseudofakiapotilaille, joilla on repeytynyt mykiön takakapseli tai etukammiotekomykiö tai potilaille, joilla on tunnettuja kystisen makulaedeeman tai iriitin/uveiitin riskitekijöitä.

Vaikeaa astmaa sairastavien hoidosta ei ole kokemusta. Käytettäessä tafluprostia vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisillä, sillä tafluprostin systeemiset pitoisuudet ovat hyvin pieniä silmän pinnalle annon jälkeen. Sen vuoksi tafluprostin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Kliinisissä tutkimuksissa tafluprostia on käytetty yhtä aikaa timololin kanssa, eikä yhteisvaikutuksia ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy

Taflotan-silmätippoja ei saa käyttää hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei tehokkaasta ehkäisystä huolehdita (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tafluprostin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Tafluprostillalla voi olla haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Taflotan-silmätippoja ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (ellei ole mahdollista käyttää muuta hoitoa).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tafluprosti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyssä kokeessa tafluprostin ja/tai sen metaboliittien osoitettiin erittyvän rintamaitoon paikallisen annon jälkeen (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi tafluprostita ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Laskimoon annetut tafluprostiannokset $\leq 100 \mu\text{g/kg/vrk}$ eivät vaikuttaneet naaras- ja urosrottien pariumiskykyyn tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tafluprostillalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kuten kaikkien silmään annettavien lääkkeiden tapauksessa, jos ohimenevää näön sumentumista esiintyy, potilaan tulee odottaa kunnes näkö palautuu ennalleen ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu yli 1400 potilasta yksinomaan säilytysaineellisellä tafluprostillalla tai säilytysaineellista tafluprostita on käytetty timololi 0,5 % -hoidon lisänä. Yleisimmin raportoitu hoitoon liittyvä haittavaikutus oli silmän verekkyyks. Sitä ilmeni noin 13 %:lla säilytysaineellisen tafluprostin kliinisiin tutkimuksiin Euroopassa ja USA:ssa osallistuneista potilaista. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja johti tutkimuksen keskeyttämiseen keskimäärin 0,4 %:lla avaintutkimuksiin (pivotal studies) osallistuneista potilaista. USA:ssa tehdyssä kolme kuukautta kestäneessä faasi III - tutkimuksessa, jossa verrattiin säilytysaineetonta tafluprostita valmistetta säilytysaineettomaan timololivalmisteeseen, silmän verekkyyttä esiintyi 4,1 %:lla (13/320) tafluprostillalla hoidetuista potilaista.

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin tafluprostin kliinisissä tutkimuksissa Euroopassa ja USA:ssa pisimmillään 24 kuukauden seurannan jälkeen.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hermosto

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): päänsärky

Silmät

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): silmän kutina, silmän ärsytys, silmäkipu, sidekalvon/silmän verekkyyks, silmäripsien muutokset (ripsien pidentyminen, paksuuntuminen ja lukumäärän lisääntyminen), kuivasilmäisyys, roskan tunne silmissä, silmäripsien värin muutokset, silmäluomen punoitus, pinnallinen pistemäinen keratiitti (SPK), valonarkuus, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, näön sumentuminen, vähentynyt näön tarkkuus, ja värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): silmäluomien pigmentoituminen, silmäluomen turvotus, astenopia, sidekalvon turvotus, rähhminen, blefariitti, soluja etukammiossa, epämiellyttävä tunne silmässä, etukammion valotie, sidekalvon pigmentaatio, sidekalvon follikkelit, allerginen sidekalvotulehdus, ja epänormaali tuntemus silmässä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): iriitti/uveiitti, luomen sulkuksen syveneminen, makulaturvotus/rakkulainen makulaturvotus.

Sarveiskalvon kalkkiutumista on raportoitu erittäin harvoin fosfaatteja sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä joillakin potilailla, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Hengityselimet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): astman paheneminen, dyspnea

Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): silmäluomen liikakarvaisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennököinen silmän pinnalle annon jälkeen. Yliannostustapauksessa hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, prostaglandiiniainalogit

ATC-koodi: S01EE05

Vaikutusmekanismi

Tafluprosti on fluorattu prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n analogi. Tafluprostihappo, joka on tafluprostin biologisesti aktiivinen metaboliitti, on hyvin voimakas ja selektiivinen ihmisen FP-prostanoidireseptorin agonisti. Tafluprostihapon affiniteetti FP-reseptoriin on 12 kertaa suurempi kuin latanoprostin. Apinoilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että tafluprosti alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen uveoskleraalista ulosvirtausta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Apinoilla, joilla oli normaali silmänpaine tai kohonnut silmänpaine, tehdyt kokeet osoittivat, että tafluprosti on tehokas silmänpainetta alentava yhdiste. Tutkimuksessa, jossa selvitettiin tafluprostin metaboliittien silmänpainetta alentavaa vaikutusta, vain tafluprostihappo alensi silmänpainetta merkitsevästi.

Kun kaneja hoidettiin neljä viikkoa 0,0015-prosenttisella tafluprostisilmätippaliuoksella kerran päivässä, näköhermon pään verenkierto lisääntyi merkittävästi (15 %) verrattuna lähtöarvoon, kun sitä mitattiin 14. ja 28. päivänä LSFG:n (laser speckle flowgraphy) avulla.

Kliininen teho

Silmänpaineen aleneminen alkaa 2–4 tuntia ensimmäisen annon jälkeen ja maksimivaikutus saavutetaan noin 12 tuntia annon jälkeen. Vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Bentsalkoniumkloridia säilytysaineena sisältävällä tafluprostivalmisteella tehdyt avaintutkimukset ovat osoittaneet, että tafluprosti on tehokas yksin käytettynä ja että sillä on additiivinen vaikutus timololihoidon lisänä käytettynä: Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa tafluprostilla oli vuorokauden eri aikoina merkitsevä silmänpainetta alentava vaikutus, jonka suuruus oli 6–8 mmHg, kun latanoprostin vaikutus oli 7–9 mmHg. Toisessa kuusi kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tafluprosti alensi silmänpainetta 5–7 mmHg, kun timololin vaikutus oli 4–6 mmHg. Tafluprostin silmänpainetta alentava vaikutus säilyi, kun tutkimuksia jatkettiin kahteentoista kuukauteen asti. Kuusi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa tafluprostin silmänpainetta alentavaa vaikutusta verrattiin sen vehikkelin vaikutukseen käytettäessä yhtä aikaa timololin kanssa. Lähtöarvoihin (jotka mitattiin neljän viikon timololin käytön jälkeen) verrattuna silmänpaine aleni 5–6 mmHg timololi-tafluprostiryhmässä ja 3–4 mmHg timololi-vehikkeliryhmässä. Säilytysainetta sisältävällä ja säilytysaineettomalla tafluprostivalmisteella oli samanlainen silmänpainetta alentava vaikutus (yli 5 mmHg) pienessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa hoitjakson pituus oli 4 viikkoa. Lisäksi USA:ssa tehdyssä 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa verrattiin säilytysaineetonta tafluprostivalmistetta säilytysaineettomaan timololivalmisteeseen, tafluprostin silmänpainetta alentava vaikutus vaihteli välillä 6,2 ja 7,4 mmHg eri ajankohtina kun timololin vaikutus vaihteli välillä 5,3 ja 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun kerta-annospakkaukseen pakattuja säilytysaineettomia 0,0015-prosenttisia tafluprostisilmätippoja annettiin yksi tippa kerran päivässä molempiin silmiin kahdeksan päivän ajan, plasman tafluprostihappopitoisuudet olivat alhaiset ja pitoisuusprofiilit olivat samanlaiset ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä. Plasman tafluprostihappopitoisuudet nousivat huippuunsa 10 minuuttia annosta ja laskivat alle alimman detektorajan (10 pg/ml) ennen kuin annosta oli kulunut yksi tunti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max} ; 26,2 ja 26,6 pg/ml) ja kokonaisaltistus (AUC_{0-1ast} ; 394,3 ja 431,9 pg*min/ml) olivat samanlaiset 1. ja 8. päivänä, mistä voitiin päätellä, että vakaa lääkepitoisuus saavutettiin ensimmäisen viikon aikana lääkettä silmän pinnalle annosteltaessa. Säilytysainetta sisältävän ja säilytysaineettoman valmisteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja systeemisessä biologisessa hyötyosuudessa.

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprostia imeytyi kammionesteeseen saman verran säilytysaineettoman ja säilytysainetta sisältävän 0,0015-prosenttisen tafluprostisilmätippa-liuoksen kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu radioleimatun tafluprostin spesifiä jakautumista värikehään tai suonikalvoon (mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisolukerros), mikä viittasi pieneen melaniinipigmenttiäffiniteettiin. Rottien koko kehon autoradiografiatutkimuksessa suurin radioaktiivisuuspitoisuus havaittiin sarveiskalvossa, ja seuraavaksi suurimmat silmäluomissa, kovakalvossa ja värikalvossa. Silmän ulkopuolella radioaktiivisuus jakaantui kyyneljärjestelmään, suulakeen, ruokatorveen ja maha-suolikanavaan, munuaiseen, maksaan, sappirakkoon ja virtsarakkoon.

Tafluprostihapon sitoutuminen ihmisen seerumin albumiiniin *in vitro* oli 99 %, kun tafluprostihappopitoisuus oli 500 ng/ml.

Biotransformaatio

Pääasiallinen tafluprostin metaboliareitti ihmisellä, testattuna *in vitro*, on hydrolyysi farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, tafluprostihapoksi, joka metaboloituu edelleen glukuronidaation tai beetaoksidaation kautta. Beetaoksidaatioissa muodostuviin 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranori-

tafluprostihappoihin jotka eivät ole farmakologisesti aktiivisia, voi kohdistua glukuronidaatio- tai hydroksylaatioreaktio. Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei osallistu tafluprostihapon metaboliaan. Kanin sarveiskalvokudoksella ja puhdistetuilla entsyymeillä tehdyn tutkimuksen perusteella voidaan päätellä että pääasiallinen tafluprostin esterihydrolyysistä tafluprostihapoksi vastaava esteraasi on karboksyylieстераasi. Butylylikoliiniesteraasi (mutta ei asetyylikoliiniesteraasi) voi myös osallistua hydrolyysiin.

Eliminaatio

Kun ³H-tafluprostia (0,005 % silmätippaliuos; 5 µl/silmä) annosteltiin 21 päivän ajan molempiin silmiin rotille, noin 87 % koko radioaktiivisesta annoksesta poistui kuonaeritteessä. Koko annoksesta noin 27–38 % erittyi virtsaan ja noin 44–58 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan systeemisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muillakin PGF₂-agonisteilla, toistuva tafluprostin paikallinen anto silmän pinnalle aiheutti apinoilla palautumattomia vaikutuksia värikanalon pigmentaatioon ja palautuvaa luomiraon laajenemista.

Rotan ja kaniinin kohtujen lisääntyntä supistelua havaittiin *in vitro* tafluprostihappopitoisuuksilla, jotka ylittivät rotilla nelinkertaisesti ja kaneilla 40-kertaisesti tafluprostihapon ihmisten plasmasta mitatut huippupitoisuudet. Tafluprostin uterotonista vaikutusta ei ole tutkittu ihmisen kohtupreparaateilla.

Lisääntymistoksikologisia tutkimuksia on tehty rotilla ja kaneilla käyttäen antoa laskimoon. Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkion kehitykseen, kun systeeminen altistus oli yli 12 000 kertaa suurempi kuin suurin kliininen altistus C_{max}-arvon perusteella tai yli 2200-kertainen AUC-arvon perusteella laskettuna.

Konventionaalisissa alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa tafluprosti aiheutti sikiön painon alenemista sekä lisäsi munasolun kiinnittymisen jälkeen tapahtuneita keskenmenoja. Tafluprosti lisäsi luuston epämuodostumia rotilla sekä kallon, aivojen ja selkärangan epämuodostumia kaneilla. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprostin ja metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat kvantitointirajan alapuolella.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden lisääntyntä kuolleisuutta, painon alenemista ja viivästynyttä korvanlehtien suoristumista tafluprostipitoisuuksilla, jotka olivat yli 20 kertaa suurempia kuin kliininen annos.

Radioleimatulla tafluprostilla tehdyt rottakokeet osoittivat, että noin 0,1 % paikallisesti silmän pinnalle annetusta annoksesta siirtyi maitoon. Koska aktiivisen metaboliitin (tafluprostihapon) puoliintumisaika plasmassa on hyvin lyhyt (ei havaittavissa 30 minuutin kuluttua ihmisillä), suurin osa radioaktiivisuudesta edusti todennäköisesti metaboliitteja, joilla on vähän tai ei lainkaan farmakologista vaikutusta. Lääkkeen ja endogeenisten prostaglandiinien metabolian perusteella suun kautta annetun tafluprostin biologisen hyötyosuuden voidaan olettaa olevan hyvin pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80

Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi pH:n säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Foliopussin avaamisen jälkeen: 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Foliopussin avaamisen jälkeen:

- Säilytä kerta-annospakkaukset alkuperäisessä foliopussissa.
- Säilytä alle 25 °C.
- Hävitä avattu kerta-annospakkaus jäljelle jääneine sisältöineen heti käytön jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Foliopussiin pakatut LDPE-muovia olevat kerta-annospakkaukset. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,3 ml ja foliopussissa on 10 kerta-annospakkausta.

Pakkauskoot: 30 x 0,3 ml kerta-annospakkausta ja 90 x 0,3 ml kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23420

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.9.2017