

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taflotan 15 mikrogram/ml øyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml øyedråper, oppløsning, inneholder 15 mikrogram tafluprost.

1 endosebeholder (0,3 ml) øyedråper, oppløsning, inneholder 4,5 mikrogram tafluprost.

1 dråpe (ca. 30 mikrol) inneholder ca. 0,45 mikrogram tafluprost.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 1,2 mg fosfater, og 1 dråpe inneholder ca. 0,04 mg fosfater.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholder (øyedråper).

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk ved åpenvinkelglaukom og okulær hypertensjon.

Som monoterapi hos pasienter:

- som har utbytte av øyedråper uten konserveringsmiddel
- med manglende respons på førstelinjeterapi
- med intoleranse eller kontraindisert førstelinjeterapi

Som tilleggsterapi til betablokkere.

Taflotan er indisert hos voksne ≥ 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er én dråpe Taflotan i konjunktivalsekken i det angrepne øyet (evt. øyne) én gang daglig, om kvelden.

Dosen bør ikke gis mer enn én gang daglig, da hyppigere administrering kan minske den intraokulære trykksenkende effekten.

Kun til engangsbruk, én beholder er tilstrekkelig for behandling av begge øyne. Ubrukt oppløsning bør kastes umiddelbart etter bruk.

Bruk hos eldre:

Det er ikke nødvendig med doseendring hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av tafluprost hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tafluprost er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon og bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

For å redusere risikoen for mørkfarging av øyelokkshuden, bør pasienten tørke av overflødig oppløsning fra huden. Som med andre øyedråper, anbefales det nasolakrimal okklusjon eller å lukke øyelokket forsiktig etter administrasjon. Dette kan redusere den systemiske absorpsjonen av legemidler etter okulær administrasjon.

Dersom det brukes mer enn ett topisk oftalmisk legemiddel, må hvert legemiddel administreres med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet tafluprost eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling starter, skal pasienten informeres om muligheten for vekst av øyevipper, mørkfarging av øyelokkshuden og økt irispigmentering. Noen av disse forandringene kan være varige og føre til forskjeller i utseende mellom øynene når bare ett øye behandles.

Endringen i irispigmentering inntreffer langsomt og vil ikke nødvendigvis merkes før etter flere måneder. Endringen i øyefargen er hovedsakelig sett hos pasienter med blandet øyefarge, f.eks. blåbrun, gråbrun, gulbrun og grønnbrun. I unilaterale tilfeller er risikoen for langvarig heterokromi mellom øynene åpenbar.

Det kan oppstå hårvekst i områder hvor tafluprostoppløsning gjentatte ganger kommer i kontakt med hudoverflaten.

Det er ingen erfaring med tafluprost i neovaskulært, vinkelblokk, trangvinklet eller medfødt glaukom. Det er bare begrenset erfaring med tafluprost hos afake pasienter og ved pigmentglaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av tafluprost hos afake pasienter, pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel eller forkammerlinser, eller hos pasienter med kjent risiko for cystoid makulaødem eller iritt/uveitt.

Det er begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig astma. Det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av disse pasientene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det forventes ingen interaksjoner hos mennesker, ettersom de systemiske konsentrasjonene av tafluprost er særdeles lave etter okulær dosering. Det er derfor ikke foretatt spesifikke interaksjonsstudier av tafluprost med andre legemidler.

Tafluprost ble i kliniske studier brukt samtidig med behandling med timolol uten tegn til interaksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som er i fertil alder/prevensjon

Taflotan skal ikke brukes av kvinner i fertil alder, med mindre tilstrekkelig prevensjon brukes (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tafluprost hos gravide kvinner. Tafluprost kan ha skadelige farmakologiske effekter på svangerskapsforløpet og/eller fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Taflotan skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (ved tilfeller der ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige).

Amming

Det er ukjent om tafluprost eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En dyrestudie hos rotter har vist at tafluprost og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelken etter topisk administrasjon (se pkt. 5.3). Tafluprost skal derfor ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Hos hunn- og hannrotter var parringshyppigheten og fruktbarheten upåvirket av intravenøse doser av tafluprost opp til 100 mikrog/kg/dag.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Tafluprost har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Som med alle øyedråper, hvis det oppstår forbigående uklart syn ved instillering, skal pasienten vente til synet er klart før han/hun kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier ble over 1400 pasienter behandlet med konserverv tafluprost enten som monoterapi eller som tilleggsterapi til timolol 0,5 %. Den vanligst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningen var okulær hyperemi. Den forekom hos ca. 13 % av pasientene som deltok i kliniske studier med konserverv tafluprost i Europa og USA. Hyperemien var i de fleste tilfellene mild og førte til at gjennomsnittlig 0,4 % av pasientene avbrøt deltakelsen i avgjørende studier. I en 3-måneders, fase 3-studie i USA der man sammenlignet formuleringen av tafluprost uten konserveringsmiddel med timolol-formuleringen uten konserveringsmiddel, forekom okulær hyperemi hos 4,1 % (13/320) av pasientene som ble behandlet med tafluprost.

Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger med tafluprost ble rapportert under kliniske studier gjennomført i Europa og USA etter en oppfølging på maksimalt 24 måneder:

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende frekvens.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): hodepine

Øyesykdommer

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): kløe i øyet, øyeirritasjon, øyesmerter, konjunktival/okulær hyperemi, forandringer i øyevippene (økt lengde, tykkelse og antall vipper), tørre øyne, følelse av

fremmedlegeme i øyet, misfargede øyevipper, erytem på øyelokket, overfladisk punktkeratitt (SPK), lysskyhet, økt tåreflom, uklart syn, redusert synsskarphet, og økt pigmentering av iris.

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): pigmentering av øyelokk, øyelokksødem, astenopi, konjunktivalt ødem, utsondring fra øyet, blefaritt, celler i fremre kammer, ubehag i øyet, flytende partikler i fremre kammer, konjunktival pigmentering, konjunktivale follikler, allergisk konjunktivitt og unormal følelse i øyet.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): iritt/uveitt, fordypet fure (sulcus) på øyelokket, makulaødem/cystoid makulaødem.

Det er rapportert tilfeller av forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

Sykdommer i luftveiene

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): forverring av astma, dyspné

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Hypertrikose på øyelokk

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sannsynlig at det oppstår overdosering etter okulær administrasjon. Dersom overdosering oppstår, skal behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE05

Virkningsmekanisme

Tafluprost er en fluorisert prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog. Tafluprostsyre, den biologisk aktive metabolitten i tafluprost, er en høypotent og selektiv human prostanoid FP-reseptoragonist. Tafluprostsyre har 12 ganger høyere affinitet til FP-reseptoren enn latanoprost. Farmakodynamiske studier hos aper indikerer at tafluprost reduserer det intraokulære trykket ved å øke det uveosklerale avløpet av kammervannet.

Farmakodynamiske effekter

Forsøkene med normotensive og okulært hypertensive aper viste at tafluprost er en effektiv IOT-senkende sammensetning. I studien der den IOT-reduserende effekten av tafluprost-metabolitter ble undersøkt, var det bare tafluprostsyre som reduserte IOT vesentlig.

Da kaniner ble behandlet i 4 uker med en oftalmisk oppløsning av tafluprost 0,0015 % én gang daglig, økte blodtilstrømningen til synsnervehodet signifikant (15 %) sammenlignet med baseline ved måling på dag 14 og 28 med laser speckle flowgraphy (LSFG).

Klinisk effekt

Reduksjon av det intraokulære trykket starter 2-4 timer etter første administrasjon, og maksimal effekt oppnås rundt 12 timer etter instillering. Varigheten av effekten opprettholdes i minst 24 timer. Pivotal studier med tafluprostformulering inneholdende konserveringsmidlet benzalkoniumklorid, har vist at tafluprost er effektiv som monoterapi og har en additiv effekt når det blir administrert som tilleggsterapi til timolol. I en 6-måneders studie, viste tafluprost en signifikant IOT-senkende effekt på 6-8 mmHg ved forskjellige tidspunkt på dagen sammenlignet med 7-9 mmHg med latanoprost. I en annen 6-måneders klinisk studie, viste tafluprost en reduksjon av IOT på 5-7 mmHg sammenlignet med 4-6 mmHg med timolol. Forlengelse av disse studiene på opptil 12 måneder viste at tafluprost opprettholdt den IOT-senkende effekten. I en 6-ukers studie ble den IOT-senkende effekten av tafluprost sammenlignet med et vehikkel som tillegg til timolol. Sammenlignet med utgangsverdien (målt etter 4 ukers oppstart med timolol) var den ytterligere IOT senkende effekten 5-6 mmHg i timolol/tafluprost-gruppen og 3-4 mmHg i timolol/vehikkel-gruppen. Formuleringer av tafluprost med og uten konserveringsmiddel viste en tilsvarende IOT-senkende effekt på over 5 mmHg i en liten 4-ukers crossover-studie. Videre, i en 3-måneders studie i USA der man sammenlignet formuleringen av tafluprost uten konserveringsmiddel med formulering av timolol uten konserveringsmiddel, var den IOT-senkende effekten av tafluprost mellom 6,2-7,4 mmHg ved ulike tidspunkter, mens den for timolol varierte mellom 5,3-7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter okulær administrasjon av én dråpe ukonservert tafluprost 0,0015 % øyedråper i endosebeholder i hvert øye én gang daglig i 8 dager, var plasmakonsentrasjonene av tafluprostsyre lave og med lik profil på dag 1 og 8. Maksimal plasmakonsentrasjon kom 10 minutter etter administrasjon og falt til under nedre deteksjonsgrense (10 pg/ml) på mindre enn 1 time etter administrasjon. Gjennomsnittlige verdier for C_{max} (26,2 og 26,6 pg/ml) og AUC_{0-last} (394,3 og 431,9 pg*min/ml) var like på dag 1 og 8, noe som tyder på at det ble oppnådd en jevn virkestoffkonsentrasjon i løpet av den første uken med okulær administrasjon. Det ble ikke registrert statistisk signifikante forskjeller i den systemiske biotilgjengeligheten mellom formuleringer med og uten konserveringsmiddel.

I en kaninstudie var absorpsjonen av tafluprost til kammervannet sammenlignbar etter en enkel okulær instillering av oftalmisk oppløsning av tafluprost 0,0015 % med eller uten konserveringsmiddel.

Distribusjon

Hos aper var det ingen spesifikk distribusjon av radiomerket tafluprost i iris-ciliærlegemet eller årehinnen i øyet inkludert retinalt pigmentepitel, noe som antyder lav affinitet for melaninpigment. I en helkropp autoradiografi-studie hos rotter, ble den høyeste konsentrasjonen av radioaktivitet observert i hornhinnen etterfulgt av øyelokkene, sklera og iris. Utenfor øyet ble radioaktiviteten distribuert til lakrimalsystemet, gane, spiserør og mage-tarmkanalen, nyre, lever, galleblære og urinblære.

Bindingen av tafluprostsyre til humant serumalbumin *in vitro* var 99 % ved 500 ng/ml tafluprostsyre.

Biotransformasjon

Den viktigste metabolismeveien for tafluprost hos mennesker, som ble testet *in vitro*, er hydrolyse til den farmakologisk aktive metabolitten, tafluprostsyre, som videre metaboliseres ved glukuronidering eller beta-oksidasjon. Produkter av beta-oksidasjon, 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranortafaluprostsyrer, som er farmakologisk inaktive, kan bli glukuronidert eller hydroksylert. Enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) er ikke involvert i metabolismen av tafluprostsyre. Basert på studien av hornhinnevev hos

kaniner og med rensede enzymer, er den viktigste esterasen som er ansvarlig for esterhydrolyse til tafluprostsyre karboksylesterase. Butylkolinesterase, men ikke acetylkolinesterase kan også bidra til hydrolyse.

Eliminasjon

Etter daglig administrering av ³H-tafluprost (0,005 % øyedråper, 5 mikrol/øye) i 21 dager til begge øynene hos rotter, ble ca. 87 % av den totale radioaktive dosen gjenfunnet i ekskret. Prosentdelen av den totale dosen som utskilles i urinen var ca. 27-38 %, og ca. 44-58 % av dosen ble utskilt i avføringen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, systemiske toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Som ved andre PGF₂-agonister, førte gjentatt topisk okulær administrasjon av tafluprost hos aper til irreversibel pigmentering av iris og reversibel forstørrelse av øyelokksfissur.

Det ble observert økt uteruskontraherende effekt hos rotte og kanin *in vitro* ved tafluprostsyrekonsentrasjoner som oversteg henholdsvis 4 og 40 ganger den maksimale humane plasmakonsentrasjonen av tafluprostsyre. Uterotonisk virkning av tafluprost er ikke testet i humane uteruspreparater.

Studier av reproduksjonstoksisitet har blitt utført på rotter og kaniner ved intravenøs administrasjon. Hos rotter ble det ikke observert skadelige effekter på fertilitet eller tidlig embryoutvikling ved systemisk eksponering over 12 000 ganger den maksimale kliniske eksponeringen basert på C_{max} eller større enn 2200 ganger basert på AUC.

I konvensjonelle embryoføtale utviklingsstudier førte tafluprost til redusert føtal kroppsvekt og økt postimplantasjonstap. Tafluprost økte forekomsten av skjelettmisdannelser hos rotter så vel som forekomsten av misdannelser av skalle, hjerne og rygg hos kaniner. I kaninstudien var plasmanivåer av tafluprost og metabolitter under nivået for kvantifisering.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter, ble det ved tafluprost doser over 20 ganger den kliniske dosen observert økt mortalitet hos nyfødte, redusert kroppsvekt og forsinket utfolding av det ytre øret hos avkommet.

Forsøk med rotter med radiomerket tafluprost viste at omkring 0,1 % av den topisk påførte øyedosen ble overført til melk. Da halveringstiden til aktiv metabolitt (tafluprostsyre) i plasma er svært kort (ikke påvisbar hos mennesker etter 30 minutter), vil det meste av radioaktiviteten antakelig representere metabolitter med lite eller ingen farmakologisk aktivitet. Basert på metabolismen til virkestoffet og naturlige prostaglandiner er den orale biotilgjengeligheten forventet å være svært lav.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Glyserol

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Dinatriumedetat

Polysorbat 80

Saltsyre og/eller natriumhydroksid til pH-justering

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter åpning av folieposen: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Etter åpning av folieposen:

- Oppbevar endosebeholdere i den originale folieposen
- Oppbevares ved høyst 25 °C
- Åpnet endosebeholder med gjenværende oppløsning skal kastes umiddelbart etter bruk

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lavtettethetspolyetylen (LDPE) endosebeholdere pakket i foliepose. Hver endosebeholder har et fyllingsvolum på 0,3 ml, og det er 10 beholdere i hver foliepose.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig: 30 x 0,3 ml endosebeholdere og 90 x 0,3 ml endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

07-4894

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.10.2008 / 30.04.2013

10. OPPDATERINGSDATO

10.12.2020