

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafluprost/Timolol Santen 15 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 15 mikrogrammaa tafluprostia ja timololimaleaattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa timololia.

Yksi kerta-annospakkaus (0,3 ml) silmätippaluosta sisältää 4,5 mikrogrammaa tafluprostia ja 1,5 mg timololia. Yksi tippa (noin 30 mikrolitraa) sisältää noin 0,45 mikrogrammaa tafluprostia ja 0,15 mg timololia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra silmätippaluosta sisältää 1,3 mg fosfaatteja, ja yksi tippa sisältää noin 0,04 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus (silmätipat).

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 6,0–6,7 ja osmolaalisuus on 290–370 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Silmänpaineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja jotka eivät saa riittävää vastetta paikallisesta monoterapiasta beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ja tarvitsevat yhdistelmähoitoa ja jotka hyötyisivät säilöntäaineettomista silmätipoista.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelua hoito on yksi silmätipa hoidettavan silmän / hoidettavien silmien sidekalvopussiin kerran päivässä.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitelman mukaan. Annos ei saa ylittää yhtä päivittäistä tippaa hoidettavan silmän / hoidettavien silmien pinnalle.

Tafluprost/Timolol Santen on säilöntäaineeton steriili liuos, joka on pakattu kerta-annospakkaukseen. Kerta-annospakkaus on vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi kerta-annospakkaus sisältää tarpeeksi liuosta molempiin silmiin. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.

##### *Pediatriset potilaat*

Tafluprost/Timolol Santen -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tafluprost/Timolol Santen -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### *Käyttö iäkkäille*

Annostuksen muuttaminen iäkkäille ei ole tarpeen.

### *Käyttö potilaille, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta*

Tafluprosti- ja timololisilmätippojen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta, ja siksi Tafluprost/Timolol Santen -valmistetta tulee käyttää varoen sellaisille potilaille.

### Antotapa

#### **Silmän pinnalle.**

Potilaiden tulee pyyhkiä ylimääräinen liuos iholta, jolloin silmäluomen ihon tummenemisen riski pienenee.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää painamalla silmän sisänurkkaa kyynelkanavan tukkimiseksi tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

Käytettäessä useampaa kuin yhtä paikallisesti annosteltavaa silmälääkettä pitää kunkin lääkkeen annostelun väliin jättää vähintään 5 minuuttia.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen laittamista ja ne voidaan asettaa takaisin 15 minuutin kuluttua.

Potilaita on kehoitettava välttämään silmän tai sitä ympäröivien rakenteiden koskettamista kerta-annospakkauksella, koska tämä voisi vahingoittaa silmää (ks. käyttöohjeet).

Potilaille on myös kerrottava, että väärin käsitellyt silmälääkeliuokset voivat kontaminoitua tavallisilla bakteereilla, joiden tiedetään aiheuttavan silmäinfektioita. Kontaminoituneiden liuosten käyttämisestä voi aiheutua vakava silmävaurio ja tätä seuraava näön menetys.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai aikaisempi keuhkoastma, vaikea krooninen keuhkohtaumatauti.

Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalin katkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella. Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### *Systeemiset vaikutukset:*

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin tafluprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Timololin beetasalpaavan luonteen takia saattaa ilmetä samantyyppisiä kardiiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmän pinnalle annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

##### *Sydän:*

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen merkkien ja haittavaikutusten varalta.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat haitallisesti johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

#### *Verisuonisto:*

Potilaita, joilla on vaikea ääreisverenkiertohäiriö (ts. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on hoidettava varoen.

#### *Hengityselimet:*

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmiin johtuva kuolema astmapotilailla, on raportoitu joidenkin silmän pinnalle annettavien beetasalpaajien annostelun jälkeen. Tafluprost/Timolol Santen -valmistetta pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikkea krooninen keuhkoastma (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

#### *Hypoglykemia/diabetes:*

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaita diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen voi saada aikaan oireiden pahenemisen.

#### *Sarveiskalvon sairaudet:*

Silmän pinnalle annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on hoidettava varoen.

#### *Muut beetasalpaajat:*

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia (jota Tafluprost/Timolol Santen -valmiste sisältää) annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää systeemistä beetasalpaajaa. Tällaisen potilaan vastetta tulee seurata tarkasti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella.

#### *Sulkukulmaglaukooma:*

Sulkukulmaglaukoomapotilailla hoidon välitön tavoite on kammiokulman saaminen uudelleen auki. Tämä edellyttää mustuaisen pienentämistä miotoilla. Timololilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta mustuaiseen. Kun timololia käytetään alentamaan kohonnuttua silmänpainetta sulkukulmaglaukoomassa, sitä on käytettävä miotin kanssa, ei yksinään.

#### *Anafylaktiset reaktiot:*

Beetasalpaajahoidon saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniansioilla.

#### *Silmän suonikalvon irtoaminen:*

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtoivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

#### *Leikkausanestesia:*

Silmän pinnalle annettavat beetasalpaajat voivat salmata systeemisten beeta-agonistien, esim. adrenaliinin, vaikutukset. Anestesia- ja leikkaukselle pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

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

Värikalvon pigmetaatiomuutos 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 synnyntäisen 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 tunnettu kystisen makulaedeeman tai iriitin/uveiitin riski.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Hypotensioon ja/tai merkittävään bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmän pinnalle annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiniin kanssa.

Suun kautta annettavat beetasalpaajat voivat pahentaa rebound-hypertensiota, joka voi seurata klonidiinin käytön lopettamista.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmän pinnalle annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Tafluprost/Timolol Santen -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Tafluprost/Timolol Santen -hoidon aikana.

Tafluprost/Timolol Santen -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä (jos ei ole mahdollista käyttää muuta hoitoa).

##### *Tafluprosti:*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tafluprostin käytöstä raskaana oleville naisille. Tafluprostilla voi olla haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

##### *Timololi:*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa sikiön kasvun hidastumisen riski, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpaajien oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Tafluprost/Timolol Santen -valmistetta annetaan synnytykseen asti, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Beetasalpaajat erittyvät ihmisen rintamaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus rintamaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpaajien oireita vauvalla. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Ei tiedetä, erittyvätkö tafluprosti ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafluprostin ja/tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Silmätipossa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole tafluprosta niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus rintamaidossa riittäisi aiheuttamaan kliinisiä oireita vastasyntyneellä.

Varotoimenä imetystä ei suositella, jos Tafluprost/Timolol Santen -hoito on tarpeen.

#### Hedelmällisyys

Tafluprost/Timolol Santen -valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tafluprost/Timolol Santen -valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos silmätippoja laitettaessa ilmenee haitallisia vaikutuksia, kuten tilapäisesti sumentunut näkökyky, potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin hän tuntee olonsa hyväksi ja hänen näkönsä on kirkas.

### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu yli 484 potilasta tafluprosti/timololi-yhdistelmällä. Yleisimmoin raportoitu hoitoon liittyvä haittavaikutus oli sidekalvon/silmän punoitus. Sitä ilmeni noin 7 %:lla potilaista, jotka ottivat osaa kliinisiin tutkimuksiin Euroopassa, oli useimmiten lievää ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 1,2 %:lla potilaista.

Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin tafluprosti/timololi-yhdistelmän kliinisissä tutkimuksissa, rajoittuivat niihin, joista oli ilmoitettu aikaisemmin käytettäessä vaikuttavia aineita, tafluprosta tai timololia, yksinään. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu tafluprosti/timololi-yhdistelmälle ominaisia uusia haittavaikutuksia. Suurin osa ilmoitetuista haittavaikutuksista kohdistui silmään ja oli vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, eikä yksikään ollut vakava.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin tafluprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmän pinnalle annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Lueteltuihin haittavaikutuksiin sisältyvät silmän pinnalle annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tafluprosti/timololi-yhdistelmällä kliinisissä tutkimuksissa (jokaisen esiintymistiheysryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään alenevan esiintymistiheyden järjestyksessä).

Alla listattujen mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheys määritellään seuraavalla tavalla:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

#### **Tafluprosti/timololi-yhdistelmä**

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<b>Hermosto</b>	Melko harvinainen	Päänsärky.

<b>Silmät</b>	Yleinen	Sidekalvon/silmän vereekkyys, silmän kutina, silmäkipu, silmäripsien muutokset (ripset pidentyneet, paksuuntuneet ja runsastuneet), silmäripsien värimuutos, silmä-ärsytys, vierasesineen tunne silmissä, näön sumeneminen, valonarkuus.
	Melko harvinainen	Epänormaali tunne silmässä, kuivasilmäisyys, epämukava tunne silmässä, sidekalvotulehdus, silmäluomen punoitus, silmäallergia, silmäluomen turvotus, pinnallinen pistemäinen keratiitti, lisääntynyt kyynelten erittyminen, etukammion tulehdus, astenopia, luomitulehdus.

Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu kummalla tahansa vaikuttavalla aineella (tafluprosti tai timololi) ja joita voi mahdollisesti ilmetä myös Tafluprost/Timolol Santen -valmisteella, luetellaan alla:

### Tafluprosti

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
<b>Silmät</b>	Näöntarkkuuden huononeminen, värikalvon pigmentin lisääntyminen, luomen värjäytyminen, sidekalvon turvotus, erityisesti silmästä, etukammion solut, etukammion valotie, allerginen sidekalvotulehdus, sidekalvon värjäytyminen, sidekalvon follikkelit, silmäluomen vaon syveneminen, iriitti/uveiitti, makulaturvotus / rakkulainen makulaturvotus.
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Silmäluomen liikakarvaisuus.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Astman paheneminen, dyspnea.

### Timololi

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja yleinen ihottuma, anafylaksia, kutina.
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Masennus, unettomuus, painajaiset, muistinmenetykset, hermostuneisuus, hallusinaatiot.
<b>Hermosto</b>	Huimaus, pyörtäminen, parestesia, myasthenia gravis -merkkien ja -oireiden lisääntyminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia.

<b>Silmät</b>	Keratiitti, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, näköhäiriöt, myös valon taittumisen muutokset (joissakin tapauksissa nämä johtuvat mioottisen hoidon lopettamisesta), riippuluomi, kaksoiskuvat, suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), kyynelten erittyminen, sarveiskalvon eroosio.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus.
<b>Sydän</b>	Bradykardia, rintakipu, palpitaatio, turvotus, arytmia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämenpysähdys, sydänkatkos, eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta.
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio, klaudikaatio, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Dyspnea, bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on aikaisempi bronkospastinen tauti), hengitysvajaus, yskä.
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, kuiva suu, makuhäiriö, mahakipu, oksentelu.
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Alopekia, psoriasiforminen ihottuma tai psoriasisin paheneminen, ihottuma.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Systeeminen lupus erythematosus, myalgia, artropatia.
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Peyronien tauti, libidon alentuminen, seksuaalinen toimintahäiriö
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia/uupumus, jano.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:  
www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

#### **4.9 Yliannostus**

Tafluprostin paikallinen yliannostus on epätodennäköinen ja on epätodennäköistä, että siihen liittyyi toksisuutta.

Timololin tahatonta yliannostusta on havaittu. Tämä on johtanut systeemisiin vaikutuksiin, jotka ovat samankaltaisia kuin systeemisillä beetasalpaajilla, kuten huimaus, päänsärky, hengenahdistus, bradykardia, bronkospasmi ja sydämenpysähdys (ks. myös kohta 4.8).

Tafluprost/Timolol Santen -valmisteen yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Timololi ei dialysoidu helposti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

#### Vaikutusmekanismi

Tafluprost/Timolol Santen on kahden vaikuttavan aineen, tafluprostin ja timololin, kiinteä yhdistelmä. Nämä kaksi vaikuttavaa ainetta alentavat silmänpainetta toisiaan täydentävillä vaikutusmekanismeilla, ja yhdistetty vaikutus saa aikaan suuremman silmänpaineen alenemisen kuin kumpikaan yhdiste erikseen.

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. Apinoilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että tafluprosti alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen uveoskleraalista ulosvirtausta.

Timololimaleaatti on epäselektiivinen beeta-adrenergisiä reseptoreita salpaava aine. Timololima leaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta kunnolla tällä hetkellä, vaikkakin fluoreskeinitutkimus ja tonografiatutkimukset viittaavat siihen, että päävaikutus voi liittyä kammionesteen muodostumisen vähenemiseen. Joissakin tutkimuksissa havaittiin kuitenkin myös lievää ulosvirtauksen lisääntymistä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa (n = 400) potilailla, joilla oli avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja keskimääräinen hoitamaton silmänpaine 24–26 mmHg, tafluprosti/timololi-valmiste (kerran päivässä aamuisin) silmänpainetta alentavaa vaikutusta verrattiin 0,0015 % tafluprostin (kerran päivässä aamuisin) ja 0,5 % timololin (kahdesti päivässä) samanaikaisen annostelun vaikutukseen. tafluprosti/timololi-valmiste oli vertailukelpoinen (non-inferior) vaikutukseltaan samanaikaisesti käytettyjen 0,0015 % tafluprostin ja 0,5 % timololin kanssa kaikissa ajankohdissa ja kaikilla käynneillä, yleisesti käytetyllä vertailukelpoisuusmarginaalilla (non-inferiority margin) 1,5 mmHg. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen lähtötilanteesta oli 8 mmHg molemmissa hoitohaaroissa ensisijaisessa päätetapahtumassa 6 kuukauden kohdalla (alenemiset 7–9 mmHg molemmissa hoitohaaroissa eri ajankohdissa päivän aikana tutkimuskäynneillä).

Toisessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa (n = 564) vertailtiin tafluprosti/timololi-valmistetta vastaaviin monoterapioihin potilailla, joilla oli avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja keskimääräinen hoitamaton silmänpaine 26–27 mmHg. Potilaat, joiden silmänpainetta ei saatu riittävästi hallintaan joko 0,0015 % tafluprostilla (silmänpaine 20 mmHg tai enemmän hoidettaessa) tai 0,5 % timololilla (silmänpaine 22 mmHg tai enemmän hoidettaessa) satunnaistettiin saamaan tafluprosti/timololi-valmistetta tai samaa monoterapiaa. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen oli tafluprosti/timololi-valmisteella tilastollisesti parempi kuin tafluprostilla, joka annosteltiin kerran päivässä aamuisin, tai timololilla, joka annosteltiin kahdesti päivässä, käynneillä 6 viikon, 3 kuukauden (ensisijainen tehon päätetapahtuma) ja 6 kuukauden jälkeen. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen lähtötilanteesta tafluprosti/timololi-valmisteella 3 kuukauden kohdalla oli 9 mmHg, verrattuna havaittuun arvoon 7 mmHg molemmilla monoterapioilla. Päivän aikainen silmänpaineen aleneminen tafluprosti/timololi-valmisteella eri ajankohdissa käyntien aikana oli 8–9 mmHg tafluprostimonoterapia-vertailuryhmässä ja 7–9 mmHg timololimonomoterapia-vertailuryhmässä.

Yhdistetyt tulokset tafluprosti/timololi-potilaista, joilla oli lähtötilanteessa korkea silmänpaine 26 mmHg (keskimääräinen päivän aikainen) tai enemmän näissä kahdessa keskeisessä tutkimuksessa (n = 168), osoittivat, että silmänpaineen keskimääräinen päivän aikainen aleneminen oli 10 mmHg ensisijaisessa päätetapahtumassa (3 tai 6 kuukautta) ja sen vaihteluväli oli 9–12 mmHg eri ajankohdissa päivän aikana.



## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tafluprosti/Timolol Santen -valmisteen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tafluprostihapon ja timololin pitoisuuksia plasmassa tutkittiin terveillä koehenkilöillä sen jälkeen, kun tafluprosti/timololi-valmistetta (kerran päivässä), 0,0015 % tafluprostita (kerran päivässä) ja 0,5 % timololia (kahdesti päivässä) oli annosteltu silmän pinnalle kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kahdeksan päivän ajan. Plasman tafluprostihappopitoisuudet olivat korkeimmat 10 minuuttia annostelun jälkeen ja alenivat toteamisrajan (10 pg/ml) alapuolelle ennen kuin tafluprosti/timololi-valmisteen annostelusta oli kulunut 30 minuuttia. Tafluprostihapon kertyminen oli vähäistä ja tafluprostihapon keskimääräinen  $AUC_{0-viimeinen}$  (monoterapia:  $4,45 \pm 2,57$  pg·h/ml; tafluprosti/timololi:  $3,60 \pm 3,70$  pg·h/ml) ja keskimääräinen  $C_{max}$  (monoterapia:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; Tafluprosti/timololi:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) olivat molemmat hieman alemmat tafluprosti/timololi-valmisteella verrattuna tafluprostimonoterapiaan päivänä 8. Timolol-valmisteen huippupitoisuudet plasmassa ( $T_{max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 15 minuuttia tafluprosti/timololi-valmisteen annon jälkeen päivänä 1 ja 37,5 minuuttia tafluprosti/timololi-valmisteen annon jälkeen päivänä 8. Päivän 8 timololin keskimääräinen  $AUC_{0-viimeinen}$  (monoterapia:  $5\,750 \pm 2\,440$  pg·h/ml; tafluprosti/timololi:  $4\,560 \pm 2\,980$  pg·h/ml) ja keskimääräinen  $C_{max}$  (monoterapia:  $1\,100 \pm 550$  pg/ml; tafluprosti/timololi:  $840 \pm 520$  pg/ml) olivat molemmat jonkin verran pienempiä tafluprosti/timololi-valmisteella timololimoterapiaan verrattuna. tafluprosti/timololi-valmisteella havaitut pienemmät plasman timololipitoisuudet johtunevat tafluprosti/timololi-valmisteen kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta verrattuna timololimoterapian kahdesti päivässä tapahtuvaan annosteluun.

Tafluprosti ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprosti/timololi-valmisteesta peräisin olevan tafluprostin läpäisy sarveiskalvon läpi oli samanlainen kuin pelkkää tafluprostita sisältävällä valmisteella yksittäisen silmätipan laiton jälkeen, kun taas tafluprosti/timololi-valmisteesta peräisin olevan timololin läpäisy oli hieman vähäisempi pelkkää timololia sisältävään valmisteeseen verrattuna. Tafluprostihapolla  $AUC_{4h}$  oli 7,5 ng·h/ml tafluprosti/timololi-valmisteen annostelun jälkeen ja 7,7 ng·h/ml pelkkää tafluprostita sisältävän valmisteen annostelun jälkeen. Timololilla  $AUC_{4h}$  oli 585 ng·h/ml tafluprosti/timololi-valmisteen annostelun jälkeen ja 737 ng·h/ml pelkkää timololia sisältävän valmisteen annostelun jälkeen. Tafluprostihapon  $T_{max}$  oli 60 minuuttia sekä tafluprosti/timololi-valmisteella että pelkkää tafluprostita sisältävällä valmisteella, kun taas timololin  $T_{max}$  oli 60 min tafluprosti/timololi-valmisteella ja 30 min pelkkää timololia sisältävällä valmisteella.

### Jakautuminen

#### Tafluprosti

Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu radioleimatus tafluprostin spesifiä jakautumista värikehään tai suonikalvoon (mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisolukerros), mikä viittasi pieneen melaniinipigmenttiaffiniteettiin. Rotilla tehdyssä 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.

#### Timololi

Timololiin liittyvän radioaktiivisuuden huipputaso kammionesteessä saavutettiin 30 minuuttia sen jälkeen, kun kaneille annettiin molempiin silmiin kerta-annos  $^3H$ -radioleimattua timololia (0,5 % liuos: 20 µl/silmä). Timololi eliminoituu kammionesteestä paljon nopeammin kuin pigmenttiä sisältävistä kudoksista, värikalvosta ja sädekehästä.

## Biotransformaatio

### *Tafluprosti*

Tafluprostin pääasiallinen metaboliareitti ihmisellä, testattuna *in vitro*, on hydrolyysi farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, tafluprostihapoksi, joka metaboloituu edelleen glukuronidaation tai beetaoksidaation kautta. Beetaoksidaatiossa 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 karboksyyliesteri. Butyylikoliiniesteri (mutta ei asetyylikoliiniesteri) voi myös osallistua hydrolyysiin.

### *Timololi*

Timololi metaboloituu maksassa ensisijaisesti CYP2D6-entsyymin toimesta epäaktiiviseksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät ensisijaisesti munuaisten kautta.

## Eliminaatio

### *Tafluprosti*

Kun <sup>3</sup>H-tafluprosta (0,005 % silmätippaliuos; 5 µl/silmä) annosteltiin kerran päivässä 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.

### *Timololi*

Näennäinen eliminaation puoliintumisaika ihmisen plasmasta on n. 4 tuntia. Timololi metaboloituu suuressa määrin maksassa ja metaboliitit sekä 20 % muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### *Tafluprosti/Timololi Santen*

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja silmän farmakokinetiikkaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yksittäisten komponenttien turvallisuusprofiili silmässä ja systeemisesti on hyvin selvillä.

### *Tafluprosti*

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus, yleistä

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan systeemisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muillakin PGF<sub>2</sub>-agonisteilla, toistuva tafluprostin paikallinen anto silmän pinnalle aiheutti apinoilla palautumattomia vaikutuksia värikelvon pigmentaatioon ja palautuvaa luomiraon laajenemista.

Rotan ja kaniin 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.

#### Hedelmällisyys

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<sub>max</sub>-arvon perusteella tai yli 2 200-kertainen AUC-arvon perusteella laskettuna.

### Tiineys

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 sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat määritysrajan alapuolella.

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

### Imetys

Radiolaimatulla tafluprostillä tehdyt rottakokeet osoittivat, että noin 0,1 % paikallisesti silmän pinnalle annettusta annoksesta siirtyi maitoon. Koska aktiivisen metaboliitin (tafluprostitihapon) 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. Tafluprostin ja endogeenisten prostaglandiinien metabolian perusteella suun kautta annettun tafluprostin biologisen hyötyosuuden voidaan olettaa olevan hyvin pieni.

### Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti  
Dinatriumedetaatti  
Polysorbaatti 80  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.  
Foliopussin avaamisen jälkeen: 28 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).  
Foliopussin avaamisen jälkeen:

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

LD-polyeteenistä (LDPE) valmistetut kerta-annospakkaukset pakattuna foliopussiin, joka on tehty paperilla päällystetystä, alumiini-polyeteenilaminaatista. Jokaisen kerta-annospakkauksen täyttötilavuus on 0,3 ml ja jokaisessa 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 ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42664

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.10.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan tutkimus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS 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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

##### 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 ocklusion 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 avlägnas 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 linsapsel 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 symptom 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 bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av ögondroppar innehållande timolol blir dock mängden som utsöndras i bröstmjolk 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 bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att tafluprost och/eller dess metaboliter utsöndras i mjolk (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 enstaka 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
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mindre vanliga	Huvudvärk.

<b>Ögon</b>	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, ytlig punktateratit, 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
<b>Ögon</b>	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.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hypertrikos på ögonlock.
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	Förvärrad astma, dyspné.

### Timolol

Organsystemklass	Biverkningar
<b>Immunsystemet</b>	Tecken och symtom på allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokalt och generaliserat utslag, anafylaxi, klåda.
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypoglykemi.
<b>Psykiatriska tillstånd</b>	Depression, sömnlöshet, mardrömmar, minnesförlust, nervositet, hallucination.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, svimning, parestesier, ökade tecken och symtom på myasthenia gravis, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi.
<b>Ögon</b>	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.

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

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 kammarvatten.

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.

### Pediatrisk 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 upprepad 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 medianvärden 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:  $840 \pm 520$  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 helkroppsautoradiografi 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 <sup>3</sup>H-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

Gängse 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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, systemisk allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Liksom andra PGF<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> eller mer än 2 200 gånger högre baserat på AUC.

#### Graviditet

I gängse studier avseende embryo- och fosterutveckling orsakade tafluprost minskad fostervikt och ökat antal postimplantationsförluster. Tafluprost ökade incidensen av såväl skelettmisbildningar hos råtta som incidensen av skall-, hjärn- och ryggradsmisbildningar 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**

42664

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:  
Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.10.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).