

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAFLOTAN® 15 mikrog/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml silmätippaliuosta sisältää 15 mikrogrammaa tafluprostita.

Yksi pullo (2,5 ml) silmätippaliuosta sisältää 37,5 mikrogrammaa tafluprostita.

Apuaine: bentsalkoniumkloridi 0,1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmitipat).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen avokulmaglaukoomassa ja okulaarisessa hypertensiossa.

Ainoana hoitona potilaille:

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

Lisänä beetasalpaajahoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun 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.

Käyttö vanhuksille:

Annostuksen muuttaminen vanhuksille ei ole tarpeen.

Käyttö lapsille ja nuorille:

Tafluprostita ei suositella käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä käytön turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa.

Käyttö potilaille, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Liuoksen mahdollisen kontaminoitumisen estämiseksi potilaat eivät saa koskea silmäluomiaan tai niitä ympäröiviä alueita tai mitään muita pintoja pullon kärjellä.

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 alentaa silmän kautta annosteltavan lääkityksen systeemistä imeytymistä.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys tafluprostille tai jollekin apuaineelle.

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.

Tafluprostin käytöstä uudissuoniglaukooman, sulkukulmaglaukooman, ahdaskulmaglaukooman tai synnyynnäisen glaukooman hoidossa ei ole kokemusta. Tafluprostin käytöstä afakiapotilaille ja pigmenttiglaukoomaa tai pseudoeksfoliatiivista 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.

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

Bentsalkoniumkloridin, joka on silmälääkkeissä usein käytetty säilytysaine, on raportoitu aiheuttavan pistemäistä keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Koska TAFLOTAN sisältää bentsalkoniumkloridia, kuivasilmäpotilaita ja potilaita, joiden sarveiskalvo on vaurioitunut, täytyy seurata tarkoin, kun bentsalkoniumkloridia sisältäviä silmätippoja käytetään usein tai pitkään. TAFLOTAN sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmän ärsytystä. Vältä kontaktia pehmeiden piilolinssien kanssa. Poista piilolinssit ennen annostelua ja odota vähintään 15 minuuttia ennen kuin asetat linssit takaisin. Bentsalkoniumkloridin tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinsejä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisillä, sillä tafluprostin systeemiset pitoisuudet ovat hyvin pieniä silmään 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 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 riittävää tietoa. Tafluprostilla voi olla haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 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 ole tietoa, erittykö tafluprosti ihmisillä äidinmaitoon. Rotilla tehdyssä kokeessa tafluprostin osoitettiin erittyvän rintamaitoon paikallisen annon jälkeen (ks. 5.3). Tämän vuoksi tafluprostia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tafluprostilla 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 1200 potilasta pelkästään tafluprostilla tai tafluprostia on käytetty timololi 0,5 % -hoidon lisänä. Yleisimmin raportoitu hoitoon liittyvä haittavaikutus oli silmän punoitus. Sitä ilmeni noin 13 %:lla tafluprostin kliinisiin kokeisiin Euroopassa ja USA:ssa osallistuneista potilaista. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja johti tutkimuksen keskeyttämiseen keskimäärin 0,4 %:lla avaintutkimuksiin (pivotal studies) osallistuneista potilaista.

Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin tafluprostin kliinisissä tutkimuksissa Euroopassa ja USA:ssa pisimmillään 12 kuukauden seurannan jälkeen.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Silmät

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): sidekalvon/silmän verekkyyys

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): silmän kutina, silmän ärsytys, silmäkipu, silmäripsien muutokset (ripsien pidentyminen, paksuuntuminen ja lukumäärän lisääntyminen), kuiva silmä, silmäripsien värin muutokset, roskan tunne silmissä, silmäluomen punoitus, näön sumentuminen, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, silmäluomien pigmentoituminen, rähmiminen, vähentynyt näön tarkkuus, valonarkuus, silmäluomen turvotus ja värikalvon pigmentaation lisääntyminen.

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

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Yliannostus on epätodennököinen silmään annon jälkeen. Yliannostustapauksessa hoidon tulee olla oikein mukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, prostaglandiini-analogit, ATC-koodi: S01EE05

Vaikutustapa

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

Kliiniset vaikutukset silmänpaineeseen

Silmänpaineen aleneminen alkaa 2–4 tuntia ensimmäisen annon jälkeen ja maksimivaikutus saavutetaan noin 12 tuntia annon jälkeen. Vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Bentsalkoniumkloridia sisältävällä tafluprostitivalmisteella tehdyt avaintutkimukset ovat osoittaneet, että tafluprosti on tehokas yksin käytettynä ja sillä on additiivinen vaikutus timololihoidon lisänä käytettynä: Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa tafluprostitilla 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-tafluprostitiryhmässä ja 3–4 mmHg timololi-vehikkeliryhmässä. Säilytysainetta sisältävällä ja säilytysaineettomalla tafluprostitivalmisteella oli samanlainen silmänpainetta alentava vaikutus (yli 5 mmHg) pienessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa hoitojakson pituus oli 4 viikkoa.

Sekundaarinen farmakodynamiikka

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kun 0,0015-prosenttisia tafluprostitisilmätippoja annettiin yksi tippa kerran päivässä molempiin silmiin kahdeksan päivän ajan, plasman tafluprostitihappopitoisuudet olivat alhaiset ja pitoisuusprofiilit olivat samanlaiset ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä. Plasman tafluprostitihappopitoisuudet nousivat huippuunsa 10 minuuttia annosta ja laskivat alle alimman detektorajan (10 pg/mL) ennen kuin annosta oli kulunut yksi tunti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max} ; 24,4 ja 31,4 pg/mL) ja kokonaisaltistus (AUC_{0-last} ; 405,9 ja 581,1 pg*min/ml) olivat samanlaiset 1. ja 8. päivänä, mistä voitiin päätellä, että vakaa lääkepitoisuus saavutettiin ensimmäisen viikon aikana lääkettä silmään

annosteltaessa. Säilytysainetta sisältävän ja säilytysaineettoman valmisteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja systeemissä biologisessa hyötyosuudessa.

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

Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu radioleimatun tafluprostin jakautumista värikehässä tai suonikalvossa (mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisolukerros), mikä viittasi pieneen melaniinipigmenttiaffiniteettiin.

Pääasiallinen tafluprostin metaboliareitti ihmisellä on hydrolyysi tafluprostihapoksi ja edelleen beetaoksidaatio farmakologisesti inaktiiviseksi 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranori-tafluprostihapoksi, joihin voi kohdistua glukuronidaatio- tai hydroksylaatioreaktio. Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei osallistu tafluprostihapon metaboliaan.

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 silmään aiheutti apinoilla palautumattomia vaikutuksia värikalvon pigmentaatioon ja palautuvaa luomiraon laajenemista.

Rotan ja kaniinin kohtujen lisääntyntä supistelua havaittiin *in vitro* tafluprostihappopitoisuuksilla, jotka ylittivät 4 (rotilla) – 40 (kaneilla) kertaa 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 75-kertainen AUC-arvon perusteella laskettuna.

Konventionaalisissa alkion-sikiön kehitystä tutkivissa 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 silmään 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

Bentsalkoniumkloridi
Glyseroli
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80
Vetykloridihappo ja/tai natriumhydroksidi pH säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Pullon avaamisen jälkeen: 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäisessä kotelossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä polypropeenipullo, jossa on polypropeeninen tiputinkärki ja HDPE-korkki. Pullon täyttötilavuus on 2,5 ml.

Pakkauskoot: 2,5 ml ja 3 x 2,5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.4.2008