

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAFLOTAN 15 mikrogramů/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek, roztoku, obsahuje tafluprostum 15 mikrogramů.

Jeden jednodávkový obal (0,3 ml) očních kapek, roztoku, obsahuje tafluprostum 4,5 mikrogramů.
Jedna kapka (přibližně 30 mikrolitrů) obsahuje asi tafluprostum 0,45 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden ml přípravku obsahuje 1,2 mg fosfátů a jedna kapka obsahuje přibližně 0,04 mg fosfátů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu (oční kapky).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí.

Jako monoterapie u pacientů:

- kteří by měli prospěch z očních kapek neobsahujících konzervační látky,
- kteří nedostatečně reagují na terapii první linie,
- u nichž je terapie první linie kontraindikována nebo ji nesnášejí.

Jako adjuktivní terapie k beta blokátorům.

TAFLOTAN je indikován u dospělých ve věku ≥ 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka TAFLOTANu do spojivkového vaku postiženého oka(očí) jednou denně večer.

Frekvence podávání nemá být vyšší než jedenkrát denně, protože častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

Pouze k jednorázovému použití, jeden obal dostačuje na léčbu obou očí. Jakýkoliv nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat ihned po použití.

Použití u starších pacientů

U starších pacientů není zapotřebí žádné úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tafluprostu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití při poruše funkce ledvin/jater

Tafluprost nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin/jater, a proto se má u těchto pacientů používat s opatrností.

Způsob podání

Pro snížení rizika ztmavnutí kůže očních víček je zapotřebí, aby pacienti odstranili otřením z kůže jakýkoliv nadbytečný roztok. Jako u jiných očních kapek se doporučuje podání nasolakrimální okluze nebo jemné zavření očního víčka. Tím se může snížit systémová absorpce léčivých přípravků podávaných oční cestou.

Jestliže se používá více než jeden lokálně podávaný oftalmologický léčivý přípravek, je zapotřebí je podávat jednotlivě v rozpětí nejméně 5 minut po sobě.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku tafluprost nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před začátkem léčby mají být pacienti informováni o možnosti růstu očních řas, ztmavnutí kůže očních víček a zvýšení pigmentace duhovky. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou způsobit rozdíl ve vzhledu očí v případě, že se léčí pouze jedno oko.

Změna pigmentace duhovky nastává pomalu a nemusí být několik měsíců patrná. Změna barvy očí byla převážně pozorována u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, žlutohnědou nebo zelenohnědou. Riziko celoživotní heterochromie u jednotlivých očí v případech jednostranné léčby je zřejmé.

Existuje možnost růstu chloupků v místech, kde roztok tafluprostu přichází opakovaně do kontaktu s povrchem kůže.

Nejsou žádné zkušenosti s použitím tafluprostu u neovaskulárního glaukomu, glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s úzkým úhlem nebo u kongenitálního glaukomu. Zkušenosti s použitím tafluprostu u afakických pacientů a u pigmentového nebo pseudoexfoliativního glaukomu jsou pouze omezené.

Opatrnost se doporučuje při podávání tafluprostu pacientům s afakií, pacientům s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrém čočky nebo předněkomorovou čočkou nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém nebo iritidou/uveitidou.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným astmatem. Takové pacienty je proto nutné léčit s opatrností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U lidí se neočekávají žádné interakce, protože systémové koncentrace tafluprostu jsou po očním podání mimořádně nízké. Proto nebyly prováděny specifické interakční studie s tafluprostem a jinými léčivými přípravky.

V klinických studiích byl tafluprost používán souběžně s timololem, aniž by se prokázala interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/ženy používající antikoncepci.

TAFLOTAN se nesmí používat u žen ve fertilním věku, pokud se nepoužijí odpovídající antikoncepční prostředky (viz bod 5.3).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání tafluprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Tafluprost může mít škodlivý farmakologický účinek na těhotenství a/nebo na plod/novorozence. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto nemá být TAFLOTAN podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné (v případě, že nejsou k dispozici žádné další možnosti léčby).

Kojení

Není známo, zda se tafluprost nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na potkanech prokázala vylučování tafluprostu a jeho metabolitů do mateřského mléka po lokálním podání (viz bod 5.3). Proto se tafluprost nemá používat v období kojení.

Fertilita

U samic a samic potkanů nedošlo k ovlivnění páření a fertility po intravenózních dávkách tafluprostu až 100 mikrogramů/kg/den.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tafluprost nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Stejně jako u jakékoliv jiné oční léčby, jestliže při používání dojde k přechodnému vyvolání rozmazaného vidění, pacient má počkat před řízením nebo obsluhou strojů, dokud se vidění nevrátí do původního stavu.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo více než 1 400 pacientů léčeno tafluprostem s konzervačními látkami buď jako monoterapií nebo jako adjuktivní terapií k timololu 0,5 %. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou byla oční hyperémie. Vyskytovala se přibližně u 13 % pacientů účastnících se klinických studií s tafluprostem s konzervačními látkami v Evropě a v USA. Ve většině případů byla mírná a vedla k ukončení léčby průměrně u 0,4 % pacientů účastnících se pivotalních studií. Ve 3měsíční fázi III studie ve Spojených státech srovnávající tafluprost bez konzervačních látek s timololem bez konzervačních látek se oční hyperémie vyskytla u 4,1 % (13/320) pacientů léčených tafluprostem.

Následující nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny během klinických hodnocení prováděných s tafluprostem v Evropě a v USA po maximální sledovací období 24 měsíců:

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu.

Poruchy nervového systému

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolest hlavy

Poruchy oka

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): oční pruritus, podráždění oka, bolest oka, hyperémie spojivky/oka, změny očních řas (zvětšená délka, tloušťka a počet řas), suché oko, pocit cizího tělesa v očích, změny barvy očních řas, erytém očního víčka, keratitis punctata superficialis, fotofobie, zvýšené slzení, rozmazané vidění, snížená ostrost vidění a zvýšená pigmentace duhovky.

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): pigmentace víček, edém očních víček, astenopie, konjunktivální edém, výtok z očí, blefaritida, buňky v přední komoře, oční diskomfort, zarudnutí přední komory,

pigmentace spojivky, spojivkové folikuly, alergická konjunktivitida a abnormální pocit v oku.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): iritida/uveitida, prohloubení záhybu očního víčka, makulární edém/cystoidní makulární edém.

Velmi vzácně byly ve spojitosti s používáním očních kapek obsahujících fosfát zaznamenány případy kalcifikace rohovky u některých pacientů se závažných poškozením rohovky.

Respirační poruchy

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): exacerbace astmatu, dyspnoe

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypertrichóza očních víček

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Po očním podání je nepravděpodobné, že by došlo k předávkování. Jestliže dojde k předávkování, léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, analogy prostaglandinů

ATC kód: S01EE05

Mechanismus účinku

Tafluprost je fluorovaným analogem prostaglandinu $F_{2\alpha}$. Kyselina tafluprostu, biologicky aktivní metabolit tafluprostu, je vysoce účinným a selektivním agonistou receptoru humánního prostanoidu FP. Kyselina tafluprostu má 12krát vyšší afinitu k FP receptoru než latanoprost. Farmakodynamické studie u opic naznačují, že tafluprost snižuje nitrooční tlak zvýšením uveosklerálního odtoku komorové vody.

Farmakodynamické účinky

Pokusy u opic s normálním a zvýšením nitroočním tlakem ukázaly, že tafluprost je léčivou látkou snižující nitrooční tlak. Ve studii hodnotící účinek na snížení nitroočního tlaku u metabolitů tafluprostu došlo ke snížení nitroočního tlaku pouze u kyseliny tafluprostu.

Když byli léčeni králíci 0,0015% oftalmologickým roztokem tafluprostu jednou denně po 4 týdny, došlo k významnému zvýšení průtoku krve (15 %) papilou optického nervu v porovnání s výchozím stavem při měření metodou laser speckle flowgraphy v den 14 a 28.

Klinická účinnost

Snížení nitroočního tlaku začíná po 2 až 4 hodinách po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně za 12 hodin po nakapání. Doba trvání účinku se udržuje nejméně po 24 hodin. Pivovní studie s tafluprostovým preparátem obsahujícím konzervační látku benzalkonium chlorid prokázaly, že tafluprost je účinný jako monoterapie a má aditivní účinek při podávání jakožto adjuktivní terapie k timololu: V 6měsíční studii prokázal tafluprost významný účinek při snížení nitroočního tlaku o 6 až 8 mmHg v různých časových bodech dne při porovnání s 7 až 9 mmHg u latanoprostu. Ve druhé 6měsíční klinické studii snížil tafluprost nitrooční tlak o 5 až 7 mmHg v porovnání se snížením o 4 až 6 mmHg u timololu. Účinek snížení nitroočního tlaku tafluprostem se udržoval prodloužením těchto studií až po 12 měsíců. V 6týdenní studii byl účinek tafluprostu na snížení nitroočního tlaku porovnáván s jeho vehikulem při adjuktivním použití s timololem. Při porovnání s výchozími hodnotami (měřeno po 4týdenním podávání timololu) byly dodatečné účinky na snížení nitroočního tlaku 5 až 6 mmHg ve skupině timololu-tafluprost a 3 až 4 mmHg ve skupině timololu-vehikulum. Preparáty tafluprostu s konzervační látkou a bez ní prokázaly podobný účinek na snížení nitroočního tlaku o více než 5 mmHg v malé zkřížené studii se 4týdenní dobou léčby. Dále, ve 3 měsíční studii ve Spojených státech srovnávající tafluprost bez konzervačních látek s timololem bez konzervačních látek činilo snížení nitroočního tlaku u tafluprostu 6,2 až 7,4 mmHg v různých časových bodech, zatímco u timololu se snížení nitroočního tlaku pohybovalo od 5,3 do 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém denním očním podávání jedné kapky 0,0015 % očních kapek tafluprostu bez konzervační látky v jednodávkovém obalu do obou očí po dobu 8 dnů byly plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostu nízké a měly podobné profily ve dnech 1 a 8. Plazmatické koncentrace dosahovaly vrcholových hodnot za 10 minut po podání a poklesly pod dolní mez detekce (10 pg/ml) do jedné hodiny po podání. Průměrné hodnoty C_{max} (26,2 a 26,6 pg/ml) a AUC_{0-last} (394,3 a 431,9 pg*min/ml) byly podobné v den 1 a 8, což naznačuje, že bylo během prvního týdne očního podávání dosaženo ustálené koncentrace léčiva. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v systémové biologické dostupnosti mezi preparátem s konzervační látkou a preparátem bez ní.

Ve studii na králících byla absorpce tafluprostu do komorové vody srovnatelná po jednom očním podání v kapkách 0,0015% očního roztoku tafluprostu s konzervační látkou a bez ní.

Distribuce

U opic nedošlo k žádné specifické distribuci radioaktivně značeného tafluprostu do oblasti duhovky, ciliárního tělíska či cévnatky a ani do pigmentového epitelu sítnice, což by naznačovalo nízkou afinitu k pigmentu melaninu. Ve studii využívající autoradiografii celého těla u potkanů byla pozorována nejvyšší koncentrace radioaktivity v rohovce a dále v očích víček, očním bělmu a duhovce. Radioaktivita mimo oko byla rozložena v slzném aparátu, patru, jícnu a trávicím traktu, ledvinách, játrech, žlučníku a močovém měchýři.

Vazba kyseliny tafluprostu na lidský sérový albumin *in vitro* byla 99 % při 500 ng/ml kyseliny tafluprostu.

Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou tafluprostu u člověka, která byla testována *in vitro*, je hydrolyza na farmakologicky aktivní metabolit, kyselinu tafluprostu, která je dále metabolizována glukuronidací nebo beta-oxidací. Produkty beta-oxidace, 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor kyseliny tafluprostu, které jsou farmakologicky neaktivní, mohou být glukuronidovány nebo hydroxylovány. Enzym systému cytochromu P450 (CYP) se na metabolismu kyseliny tafluprostu nepodílí. Na základě studie u rohokové tkáně králíků a s purifikovanými enzymy je hlavní esterázou zodpovědnou za esterovou hydrolyzu na kyselinu tafluprostu karboxyl esteráza. Butylcholin esteráza, ale nikoliv acetylcholin esteráza, může také přispívat k hydrolyze.

Eliminace

Po podávání ³H-tafluprostu (0,005% oční roztok; 5 µl/oko) jednou denně po dobu 21 dnů do obou očí u potkanů se přibližně 87 % celkové radioaktivní dávky objevilo ve výkalech. Procento celkové dávky vyloučené v moči bylo asi 27-38 % a přibližně 44-58 % dávky se vyloučilo ve stolici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, systémové toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Jako u jiných agonistů PGF₂ opakované lokální oční podání dávky tafluprostu opicím vedlo k ireverzibilním účinkům na pigmentaci duhovky a reverzibilnímu zvětšení oční štěrbin.

Zvýšená koncentrace *in vitro* v dělohách potkanů a králíků byla pozorována u koncentrací kyseliny tafluprostu, která překročila 4krát v prvním a 40krát ve druhém případě maximální plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostu u lidí. Uterotonické působení tafluprostu nebylo testováno na preparátech z lidských děloh.

Studie reprodukční toxicity byly prováděny na potkanech a králících při intravenózním podání. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo ranný vývoj embryí při systémové expozici překračující 12 000krát maximální klinickou expozici založenou na C_{max} nebo větší než 2 200násobek na základě AUC.

V konvenčních studiích vývoje embrya a plodu způsoboval tafluprost snížení tělesné hmotnosti plodu a zvyšoval postimplantační ztráty. Tafluprost zvyšoval výskyt kosterních abnormalit u potkanů a stejně tak výskyt malformací lebky, mozku a páteře u králíků. Ve studiích s králíky byly plazmatické hladiny tafluprostu a jeho metabolitů pod úrovní kvantifikace.

V prenatalní a postnatalní vývojové studii u potkanů byla pozorována zvýšená mortalita nově narozených mláďat, snížená tělesná hmotnost a opožděný rozvoj slechů u mláďat při dávkách tafluprostu vyšších než 20násobek klinické dávky.

Experimenty u potkanů s radioaktivně značeným tafluprostem ukázaly, že přibližně 0,1 % lokálně aplikované dávky do očí bylo převedeno do mléka. Protože je poločas aktivního metabolitu (kyselina tafluprostu) v plazmě velmi krátký (není detekovatelný u lidí po 30 minutách), většina radioaktivity pravděpodobně zastupovala metabolity s malou nebo žádnou farmakologickou aktivitou. Na základě metabolismu léčiva a přirozených prostaglandinů se očekává, že perorální biologická dostupnost bude velmi nízká.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát dinatrium-edetátu

Polysorbát 80

Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný k úpravě pH

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření fóliového vaku: 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Po otevření fóliového vaku:

- uchovávejte jednodávkové obaly v původním fóliovém vaku.
- uchovávejte při teplotě do 25 °C
- zlikvidujte otevřený jednodávkový obal s jakýmkoliv zbývajícím roztokem bezprostředně po použití.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkové obaly z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) zabalené ve fóliovém vaku.

Jednodávkový obal má objem plnění 0,3 ml a v každém fóliovém vaku je deset obalů.

K dispozici jsou následující velikosti balení: 30 x 0,3 ml jednodávkových obalů a 90 x 0,3 ml jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/314/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.6.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 9.8.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 12. 2020