

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Taflotan 15 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku, obsahuje tafluprostum 15 mikrogramů.

Jedna kapka obsahuje tafluprostum přibližně 0,45 mikrogramu.

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 (oční kapky).

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic s pH mezi 5,5 a 6,7 a osmolalitou 260-310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí.

Jako monoterapie u pacientů:

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

Jako adjuvantní 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 přípravku Taflotan do spojivkového vaku postiženého oka (očí) jednou denně večer.

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

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

Pacienti mají být informováni o správné manipulaci s lahvičkou. Při první aplikaci má pacient ještě před podáním kapky do oka nejdříve nacvičit pomalým stlačením lahvičky kápnutí jedné kapky mimo oko. Pacient se má učit tuto manipulaci, dokud nebude mít jistotu podání jedné kapky. V opačném případě může být vhodnější alternativou stejný léčivý přípravek bez konzervantů v jednodávkových baleních.

Aby se zabránilo potenciální kontaminaci roztoku, nemají se pacienti hrotem aplikátoru lahvičky dotýkat očních víček, přilehlých oblastí nebo jiných povrchů. Zbývající roztok, který zůstává v hrotukapátka po aplikaci kapky do oka, má být okamžitě z lahvičky odstraněna potřepáním lahvičkou směrem dolů. Hrotu kapátka se nemá dotýkat nebo ho otírat.

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

Zbytkový objem v lahvičce, přibližně 1 ml roztoku, nelze dávkovat. Pacient se nemá pokusit vyprázdnit lahvičku.

Při používání více než jednoho lokálně podávaného očního léčivého přípravku je zapotřebí je podávat jednotlivě v rozpětí nejméně 5 minut po sobě.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku 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. modro-hnědou, šedo-hnědou, žluto-hnědou nebo zeleno-hnědou. Riziko celoživotní heterochromie 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 čočkou přední komory 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 extrémně 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 ve fertilním věku/ženy používající antikoncepci.

Taflotan nesmí používat ženy ve fertilním věku bez současného použití dpovídajících antikoncepčních prostředků (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 exkreci tafluprostu a jeho metabolitů do mateřského mléka po topickém podání (viz bod 5.3).

Proto se tafluprost nemá v období kojení podávat.

Fertilita

U samců 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 má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže při používání dojde k přechodnému rozmazanému vidění, pacient má počkat před řízením nebo obsluhou strojů, dokud se vidění nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo více než 1 400 pacientů léčeno tafluprostem s konzervační látkou nebo jako monoterapií nebo jako přídatnou terapií k 0,5% roztoku timololu. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou byla oční hyperemie. Vyskytovala se přibližně u 13 % pacientů účastnících se klinických studií s tafluprostem s konzervační látkou v Evropě a v USA. Ve většině případů byla mírná a vedla k ukončení léčby průměrně u 0,4 % pacientů účastnících se klívních studií. Ve 3měsíční studii fáze III v USA srovnávající tafluprost bez konzervačních látek s timololem bez konzervačních látek se oční hyperemie 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 frekvencí 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 $< 1/10$): svědění oka, podráždění oka, bolest oka, hyperemie spojivky/oka, změny očních řas (prodloužení, ztlustění a zvýšený počet řas), suché oko, pocit cizího tělesa v očích, změny barvy očních řas, erytém očního víčka, keratitis punctata superficialis, fotofobie, zvýšená tvorba slz, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost a zvýšená pigmentace duhovky.

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): pigmentace očních víček, edém očních víček, astenopie, edém spojivky, sekrece z očí, blefaritida, buňky v přední komoře, oční diskomfort, záblesky v přední komoře oční, 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.

U některých pacientů s výrazně poškozenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky

Respirační, hrudní a mediastinální 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, analoga prostaglandinů

ATC kód: S01EE05

Mechanismus účinku

Tafluprost je fluorovaným analogem prostaglandinu $F_{2\alpha}$. Kyselina tafluprostová, biologicky aktivní metabolit tafluprostu, je vysoce účinným a selektivním agonistou receptoru humánního prostanoïdu FP. Kyselina tafluprostová má 12krát vyšší afinitu k receptoru FP 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 metabolitů tafluprostu na snížení nitroočního tlaku došlo ke snížení nitroočního tlaku pouze u kyseliny tafluprostové.

Když byli léčeni králíci 0,0015% očním 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 instilaci. Doba trvání účinku se udržuje nejméně po 24 hodin. Pivovní studie s přípravkem obsahujícím tafluprost a konzervační látku benzalkonium-chlorid prokázaly, že tafluprost je účinný jako monoterapie a vykazuje aditivní účinek při podávání jakožto přídatná 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 se 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 na 12 měsíců. V 6týdenní studii byl účinek tafluprostu na snížení nitroočního tlaku porovnáván s jeho vehikulem při přídatném použití s timolem. 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. Přípravky 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 v USA tafluprost bez konzervační látky s timolem bez konzervační látky 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 očním podávání jedné kapky očních kapek s 0,0015 % roztokem tafluprostu do obou očí jednou denně po dobu 8 dnů byly plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostové 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 přípravkem s konzervační látkou a přípravkem bez ní.

Ve studii na králících byla absorpce tafluprostu do komorové vody srovnatelná po jednorázovém očním podání v očních kapkách 0,0015% 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 na potkanech využívající autoradiografii celého těla byla pozorována nejvyšší koncentrace radioaktivity v rohovce a dále v očních víčkách, očním bělmu a duhovce. Radioaktivita mimo oko byla distribuována do slzného aparátu, patra, jícnu a gastrointestinálního traktu, ledvin, jater, žlučníku a močového měchýře.

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

Biotransformace

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

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 farmakologických studií 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 šterbiny.

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

Studie reprodukční toxicity byly prováděny na potkanech a králících při intravenózním podání. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo raný 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 embryo-fetálního vývoje 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 studii na králících 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 tafluprostová) v plazmě velmi krátký (u člověka není detekovatelný 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

Dinatrium-edetát

Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Po prvním otevření lahvičky: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.
Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné lahvičky z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) s bílým Aptar OSD (stlačitelný dávkovač z polyethylenu, polypropylenu, cyklického olefinového kopolymery) s modrým polyethylenovým víčkem. Jedna lahvička má objem náplně 3 ml, 5ml nebo 7 ml.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 nebo 3 lahvičky o objemu 3 ml (lahvička určena pro 1 měsíc používání), 1 lahvičku o objemu 5 ml (pro 2 měsíce používání) nebo 1 lahvičku o objemu 7 ml (pro 3 měsíce používání).

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

Vianex S.A
Tatoiou Street
14671 Nea Erithrea
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/411/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 8. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 8. 2023