

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TAFLOTAN 15 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 15 mikrogramov tafluprostu (tafluprostum).

Jedna kvapka obsahuje približne 0,45 mikrogramov tafluprostu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 1,2 mg fosforečnanov a jedna kvapka obsahuje približne 0,04 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry, bezfarebný roztok, prakticky bez viditeľných častíc, ktorý má pH medzi 5,5 a 6,7 a osmolalitu 260 - 310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri glaukóme s otvoreným uhlom a pri očnej hypertenzii.

Ako monoterapia u pacientov:

- pre ktorých sú vhodné očné kvapky bez obsahu konzervačných látok
- nedostatočne odpovedajúcich na liečbu prvej línie
- netolerujúcich alebo s kontraindikáciou pre liečbu prvej línie.

Ako adjuvantná liečba k beta-blokátorom.

Liek TAFLOTAN 15 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky je indikovaný dospelým ≥ 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kvapka lieku TAFLOTAN 15 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky do spojovkového vaku postihnutého oka/očí jedenkrát denne, večer.

Dávkovanie jedenkrát denne sa nemá prekročiť, pretože častejšie podávanie môže viesť k zoslabeniu účinku znižovania vnútroočného tlaku.

Použitie u starších pacientov:

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť tafluprostu u detí vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie pri poruche funkcie obličiek/pečene:

Tafluprost sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek/pečene, a preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Pacienti majú byť poučení o správnej manipulácii s fľašou. Pri prvom použití, predtým, než si pacient kvapne do oka, má si najprv vyskúšať použitie fľaše pomalým stlačením tak, aby sa priamo do oka dostala jedna kvapka. Pacient má skúšať dovtedy, až kým nebude mať istotu, že do oka podá na jediný raz jednu kvapku. V opačnom prípade môže byť lepšou alternatívou rovnaký liek bez obsahu konzervačných látok v jednodávkovom obale.

Aby sa zabránilo novej kontaminácii roztoku, pacienti sa nesmú dotýkať očných viečok, okolia očí ani iných povrchov pri manipulácii so špičkou aplikátora fľaše. Zvyšná kvapalina, ktorá po aplikácii očných kvapiek zostane v špičke kvapkadla sa má odstrániť bezprostredným potrasením fľaše smerom nadol. Špičky kvapkadla sa netreba dotýkať a nemá sa utierať.

Aby sa znížilo riziko stmavnutia kože očného viečka, pacienti si majú zotrieť všetok prebytočný roztok z kože. Tak ako pri akýchkoľvek iných očných kvapkách, sa odporúča nazolakrimálna oklúzia alebo jemné zatvorenie viečka po podaní. Toto pomôže znížiť systémovú absorpciu liekov podávaných do oka.

Vo fľaši zostane zvyšný objem približne 1 ml, ktorý nie je možné dávkovať. Pacient sa nemá snažiť vyprázdniť celú fľašu.

Ak sa používa viac ako jeden topický očný liek, každý z nich sa má podať s odstupom aspoň 5 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby musí byť pacient informovaný o možnom raste rias, stmavnutí kože na očných viečkach a zvýšení pigmentácie dúhovky. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené iba jedno oko.

Zmena pigmentácie dúhovky nastáva pomaly a niekoľko mesiacov nemusí byť viditeľná. Zmena farby oka bola zaznamenaná prevažne u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, napr. modrohnedou, sivohnedou, žltohnedou a zelenohnedou. Riziko doživotnej heterochromie medzi očami v jednostranných prípadoch je zrejmé.

Existuje možnosť rastu ochlpenia na miestach, kde dochádza ku opakovanému kontaktu roztoku tafluprostu s povrchom kože.

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s tafluprostom pri neovaskulárnom glaukóme, pri glaukóme s uzavretým uhlom, pri glaukóme so zúženým uhlom alebo pri vrodennom glaukóme. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s tafluprostom u afakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudo-exfoliatívnom glaukóme.

Odporúča sa obozretnosť pri používaní tafluprostu u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo šošovkami prednej komory alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre vznik cystoidného makulárneho edému alebo iritídy/uveitídy.

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s ťažkou astmou. Títo pacienti majú byť preto liečení s opatrnosťou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neočakávajú sa žiadne interakcie u ľudí, pretože systémové koncentrácie tafluprostu po podaní do oka sú extrémne nízke. Preto sa neuskutočnili špecifické interakčné štúdie tafluprostu s inými liekmi. V klinických štúdiách sa tafluprost používal spolu s timololom bez preukázania interakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia

Liek TAFLOTAN 15 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky sa nesmie používať u žien v plodnom veku/u žien, ktoré môžu potenciálne otehotnieť, pokiaľ sa nezavedú primerané antikoncepcčné opatrenia (pozri časť 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tafluprostu u gravidných žien.

Tafluprost môže mať škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má TAFLOTAN 15 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch (v prípade, ak nie sú dostupné iné metódy liečby).

Dojčenie

Nie je známe, či sa tafluprost alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdia na potkanoch preukázala vylučovanie tafluprostu a/alebo jeho metabolitov do materského mlieka po topickom podaní (pozri časť 5.3).

Preto sa tafluprost nemá používať v období dojčenia.

Fertilita

Schopnosť párenia a fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená intravenóznymi dávkami tafluprostu do 100 µg/kg/deň.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tafluprost má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa pri podaní očných roztokových kvapiek objaví prechodné rozmazané videnie, pacient musí počkať s vedením vozidla alebo s obsluhovaním strojov, pokiaľ sa mu zrak nevyjasní.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách, ktoré zahŕňali 1 400 pacientov, sa tafluprost s obsahom konzervačných látok podával buď ako monoterapia alebo ako prídavná liečba k 0,5 % timololu. Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom liečby bola hyperémia oka. Vyskytovala sa približne u 13 % pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s tafluprostom s obsahom konzervačných látok v Európe a v USA. Hyperémia bola u väčšiny prípadov mierna a viedla k prerušeniu liečby v priemere u 0,4 % pacientov, ktorí sa zúčastnili pivotných štúdií. V 3-mesačnej štúdií vo fáze III v USA, ktorá porovnávala tafluprost bez obsahu konzervačných látok s timololom bez obsahu konzervačných látok, sa hyperémia oka vyskytla u 4,1 % (13/320) pacientov liečených tafluprostom.

Nasledujúce nežiaduce účinky spojené s liečbou boli zaznamenané počas klinických skúšok s tafluprostom v Európe a USA s maximálnou dobou sledovania 24 mesiacov:

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej frekvencie.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): svrbenie oka, podráždenie oka, bolesť oka, konjunktiválna/očná hyperémia, zmeny na očných riasach (zväčšená dĺžka, hrúbka a počet rias), suchosť oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zmena farby rias, erytém očného viečka, povrchová bodkovaná keratitída (PBK), fotofóbia, zvýšená lakrimácia, rozmazané videnie, znížená ostrosť videnia a zvýšená pigmentácia dúhovky.

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): pigmentácia mihalníc, edém očných viečok, astenopia (rýchla únava očí), konjunktiválny edém, očný výtok, blefaritída, bunky prednej očnej komory, očný diskomfort, začervenanie prednej očnej komory, pigmentácia spojoviek, spojovkové folikuly, alergická konjunktivitída a nezvyčajný pocit v oku.

Neznáme (z dostupných údajov): iritída/uveitída, prehĺbenie ryhy viečka (lid sulcus), makulárny edém/cystoidný makulárny edém.

Prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s používaním očných kvapiek s obsahom fosfátu boli hlásené veľmi zriedkavo, u niektorých pacientov s významným poškodením rohovky.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Neznáme (z dostupných údajov): zhoršenie astmy, dyspnoe.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): hypertrichóza očného viečka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie pri očnom podaní je nepravdepodobné.
Ak dôjde ku predávkovaniu, liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukómové lieky a miotiká, prostaglandínové analógy,
ATC kód: S01EE05

Mechanizmus účinku

Tafluprost je fluoridovaný analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$. Kyselina tafluprostová, biologicky aktívny metabolit tafluprostu, je vysoko účinný a selektívny agonista ľudského prostanoidného FP receptora. Kyselina tafluprostová má 12-násobne vyššiu afinitu k FP receptoru ako latanoprost. Farmakodynamické štúdie na opiciach naznačujú, že tafluprost znižuje vnútroočný tlak zvýšeným odtokom komorového moku uveosklerálnou cestou.

Farmakodynamické účinky

Experimenty u opíc s normálnym a vysokým očným tlakom preukázali, že tafluprost je účinná látka znižujúca vnútroočný tlak (IOP). V štúdiu, ktorá skúmala účinok metabolitov tafluprostu na znižovanie tlaku, významne znižovala IOP len kyselina tafluprostová.

Keď boli králiky liečené 4 týždne 0,0015 % očným roztokom tafluprostu jedenkrát denne, hlavný krvný tok optického nervu sa významne (15 %) zvýšil v porovnaní s východiskovým stavom pri meraní metódou „laser speckle flowgraphy“ (laserová bodková prietokometria) na 14. a 28. deň.

Klinická účinnosť

Zníženie vnútroočného tlaku začína 2 až 4 hodiny po prvom podaní a maximálny účinok sa dosiahne približne 12 hodín po nakvapkaní. Účinok pretrváva najmenej 24 hodín. Pivotalné štúdie s tafluprostom obsahujúcim konzervačnú látku benzalkónium-chlorid preukázali, že tafluprost je účinný ako monoterapia a má aditívny účinok, keď sa podáva ako prídavná liečba k timololu: v 6-mesačnej štúdií tafluprost vykazoval signifikantný účinok znižovania vnútroočného tlaku (IOP) o 6 až 8 mmHg v rôznom čase počas dňa v porovnaní so znížením o 7 až 9 mmHg u latanoprostu. V druhej 6-mesačnej klinickej štúdií tafluprost znížil IOP o 5 až 7 mmHg v porovnaní so znížením o 4 až 6 mmHg u timololu. Účinok tafluprostu znižujúci vnútroočný tlak IOP sa udržal v predĺžení týchto štúdií až 12 mesiacov. V 6-týždňovej štúdií bol účinok tafluprostu na zníženie IOP porovnaný s jeho vehikulom, keď bol použitý súbežne s timololom. V porovnaní s východiskovými hodnotami (meranými po 4-týždňovom podávaní timololu) boli ďalšie účinky na zníženie IOP o 5 až 6 mmHg v skupine timolol-tafluprost a 3 až 4 mmHg v skupine timolol-vehikulum. Tafluprost v zložení s konzervačnou látkou a bez konzervačných látok ukázali podobné zníženie IOP o vyše 5 mmHg v malej skríženej štúdií so 4-týždňovou liečebnou periódou. Navyše, v 3-mesačnej štúdií v USA, ktorá porovnávala formu tafluprostu bez konzervačných látok s formou timololu bez konzervačných látok, bol účinok tafluprostu na zníženie tlaku v rozličných časových bodoch medzi 6,2 a 7,4 mmHg, kým pri timolole kolísal medzi 5,3 a 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednej kvapky 0,0015 % očných kvapiek tafluprostu bez konzervačných látok jedenkrát denne do oboch očí počas 8 dní boli koncentrácie kyseliny tafluprostovej v plazme nízke a mali podobné profily na 1. a 8. deň. Plazmatické koncentrácie dosiahli maximum 10 minút po podaní a klesli pod dolnú hranicu detegovateľnosti (10 pg/ml) do hodiny od podania. Stredné hodnoty C_{max} (26,2 a 26,6 pg/ml) a $AUC_{0-posledný}$ (394,3 a 431,9 pg*min/ml) boli podobné na 1. a 8. deň, čo naznačuje, že stabilná koncentrácia lieku sa dosiahla počas prvého týždňa podávania do oka. Neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely v systémovej biologickej dostupnosti medzi zloženiami s obsahom a bez obsahu konzervačných látok.

V štúdií na králikoch bola absorpcia tafluprostu do komorového moku porovnateľná s jednorazovým očným podaním 0,0015 % očného roztoku tafluprostu s konzervačnými a bez konzervačných látok.

Distribúcia

U opíc nenastala žiadna špecifická distribúcia rádioaktívne značeného tafluprostu v dúhovkovo-ciliárnom teliesku alebo v cievnatke, vrátane sietnicového pigmentového epitelu, čo poukazuje na nízku afinitu k melanínovému pigmentu. V autorádiografickej štúdií celého tela na potkanoch sa najvyššia koncentrácia rádioaktivity pozorovala v rohovke, potom v očných viečkach, sklovci a dúhovke. Okrem oka bola rádioaktivita distribuovaná do slzného aparátu, podnebia, pažeráka a gastrointestinálneho traktu, obličiek, pečene, žlčníka a močového mechúra.

Väzba kyseliny tafluprostovej na ľudský sérový albumín *in vitro* bola pri 500 ng/ml kyseliny tafluprostovej 99 %.

Biotransformácia

Hlavná metabolická cesta tafluprostu u ľudí, ktorá bola testovaná *in vitro*, je hydrolýza na farmakologicky aktívny metabolit, kyselinu tafluprostovú, ktorý sa ďalej metabolizuje glukuronidáciou alebo beta-oxidáciou. Produkty beta-oxidácie, kyseliny 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor tafluprostovej, ktoré sú farmakologicky neaktívne, môžu byť glukuronidované alebo hydroxylované. Cytochrómový enzýmový systém P450 (CYP) sa nezúčastňuje metabolizmu kyseliny tafluprostovej. Na základe štúdie tkaniva rohovky u králikov a s purifikovanými enzýmami je hlavnou esterázou

zodpovednou za hydrolýzu esteru na kyselinu tafluprostovú karboxylesteráza. K hydrolýze môže tiež prispievať butylcholínesteráza, nie však acetylcholínesteráza.

Eliminácia

Po podávaní ³H-tafluprostu (0,005 % očný roztok; 5 µl/oko) jedenkrát denne počas 21 dní do oboch očí u potkanov sa približne 87 % celkovej rádioaktívnej dávky objavilo v exkrementoch. Percento celkovej dávky vylúčenej v moči bolo približne 27-38 % a približne 44-58 % dávky bolo vylúčených v stolici.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tak ako u iných PGF2 agonistov, opakované lokálne očné podanie dávky tafluprostu opiciam vyvolalo ireverzibilné účinky na pigmentáciu dúhovky a reverzibilné zväčšenie palpebrálnej fisúry.

Zvýšené kontrakcie maternice sa pozorovali *in vitro* pri koncentráciách kyseliny tafluprostovej, ktoré presiahli 4-násobok u potkanov a 40-násobok u králikov, maximálne plazmatické koncentrácie kyseliny tafluprostovej u ľudí. Uterotonický účinok tafluprostu sa netestoval na preparátoch ľudskej maternice.

Štúdie reprodukčnej toxicity boli vykonané na potkanoch a králikoch pri intravenózne aplikácii. U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo skorý embryonálny vývoj pri systémovej expozícii, ktorá je viac ako 12 000-násobok maximálnej klinickej expozície založenej na C_{max} alebo vyššej ako 2 200-násobok založenej na AUC.

V konvenčných embryo-fetálnych vývojových štúdiách tafluprost spôsobil redukcie telesných hmotností plodov a zvýšenie postimplantančných strát. Tafluprost zvýšil výskyt skeletálnych abnormalít u potkanov, ako aj výskyt malformácií lebky, mozgu a chrbtice u králikov. V štúdiu na králikoch plazmatické hodnoty tafluprostu a jeho metabolitov boli pod úrovňou kvantifikácie.

V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov sa pozorovala zvýšená mortalita narodených mláďat, znížená telesná hmotnosť a oneskorený vývoj ušnic u potomstva pri dávkach tafluprostu väčších ako 20-násobok klinickej dávky.

Experimenty na potkanoch s rádioaktívne značeným tafluprostom preukázali, že asi 0,1 % lokálne aplikovanej dávky do očí prešla do mlieka. Keďže polčas aktívneho metabolitu (kyselina tafluprostová) v plazme je veľmi krátky (nedetegovateľný po 30 minútach u ľudí), väčšinu rádioaktivity pravdepodobne reprezentovali metabolity s nízkou alebo žiadnou farmakologickou aktivitou. Súdiac podľa metabolizmu liečiva a prirodzených prostaglandínov sa predpokladá, že perorálna biologická dostupnosť bude veľmi nízka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
edetan disodný
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Po otvorení: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné fľaše z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) a bielym Aptar OSD systémom (polyetylén, polypropylén, cyklický olefinický kopolymér) s modrým polyetylénovým viečkom. Každá fľaša má objem náplne 3 ml, 5 ml alebo 7 ml.

Dostupné veľkosti balenia: škatulky s obsahom 1 alebo 3 fliaš s objemom 3 ml (každá fľaša je určená pre pacienta na 1 mesiac používania), 1 fľaša s objemom 5 ml (na 2 mesiace) alebo 1 fľaša s objemom 7 ml (na 3 mesiace).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0302/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023