

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Taflotan sine 15 míkrogrömm/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 15 míkrogrömm af taflúprosti.

Einn dropi inniheldur u.þ.b. 0,45 míkrogrömm af taflúprosti.

Hjálparefni með þekkta verkun: Einn ml af augndropum, lausn inniheldur 1,2 mg af fosfötum og einn dropi inniheldur u.þ.b. 0,04 mg af fosfötum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn (augndropar).

Tær, litlaus lausn. Nánast án sýnilegra agna, með pH á milli 5,5 og 6,7, og osmólalþéttni 260 - 310 mOsmol/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að draga úr hækkuðum augnþrýstingi hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku og háþrýsting í auga.

Sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum:

- sem hefðu ávinning af augndropum án rotvarnarefnis
- sem hafa ekki svarað nægilega upphaflegri meðferð
- þar sem upphafleg meðferð hefur valdið óþoli eða verið fráþending

Viðbótarmeðferð við beta-blokka.

Taflotan sine er ætlað fyrir fullorðna ≥ 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er einn dropi af Taflotan sine í tárápoka sjúks auga einu sinni á dag, að kvöldi.

Ekki á að nota lyfið oft en einu sinni á dag vegna þess að tíðari gjöf getur dregið úr þrýstingslækkandi áhrifum á auga.

Notkun hjá öldruðum:

Ekki er þörf á að breyta skammti hjá öldruðum sjúklingum.

Börn:

Öryggi og verkun taflúprosts hjá börnum undir 18 ára aldri hefur ekki enn verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun við skerta nýrna-/lifrarstarfsemi:

Taflúprost hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi og á því að nota með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Aðferð við lyfjagjöf

Upplýsa á sjúklinga um rétta meðhöndlun á glasinu. Þegar lyfið er notað í fyrsta skipti á sjúklingurinn að æfa sig í að nota glasið með því að kreista varlega úr því einn dropa, áður en dropi er gefinn í auga. Sjúklingurinn á að æfa sig þar til hann er öruggur um að geta gefið einn dropa í einu. Ef það tekst ekki er hugsanlegt að betur henti að nota lyfið í stakskammtalátum, án rotvarnarefna.

Til að forðast hugsanlega mengun lausnarinnar á sjúklingurinn að gæta þess að stútur glassins snerti ekki augnlok, húð umhverfis augu eða annað yfirborð. Fjarlægja á lausn sem situr eftir á stút glassins þegar augndroparnir hafa verið gefnir, með því að hrista glasið einu sinni snögg niður á við. Ekki á að snerta eða þurrka stútinn.

Til þess að draga úr hættu á að húðin á augnlokum dökkni eiga sjúklingar að þerra alla aukalausn af húðinni. Svo sem við á um alla augndropa er mælt með því að þrýst sé á tárpokann, við neflæga augnkrókinn, eða að auganu sé lokað varlega eftir gjöf. Þetta getur dregið úr altæku frásogi lyfja sem gefin eru í auga.

U.þ.b. 1 ml verður eftir í glasinu, sem ekki er hægt að nýta. Ekki á að reyna að tæma glasið.

Ef nota á fleiri en eitt staðbundið lyf í auga skal það gert með minnst 5 mínútna millibili.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu taflúprosti eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áður en meðferð hefst á að láta sjúklinga vita um möguleikann á auknum vexti augnhára, dökkun húðar á augnlokum og aukningu litarefnis í lithimnu. Sumar þessara breytinga kunna að vera varanlegar og leiða til mismunar á útliti augna ef einungis annað augað er meðhöndlað.

Breyting á litarefni í lithimnu gerist hægt og ekki er víst að hún sé greinanleg mánuðum saman. Þessi breyting á augnlit hefur einkum sést hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu, þ.e. blá-brúnan, grá-brúnan, gul-brúnan og græn-brúnan. Hættan á ævilangri mislitun milli augna þegar lyfið er notað í annað augað er augljós.

Hárvöxtur getur orðið á svæðum þar sem taflúprostlausnin er endurtekið í snertingu við yfirborð húðar.

Engin reynsla er af taflúprosti við nýaðamyndunargláku, gláku með lokuðu horni (angle-closure), þrönghornsgláku eða meðfæddri gláku. Reynsla af taflúprosti er takmörkuð hjá sjúklingum án augnsteina (aphakic) og sjúklingum með litgláku eða sýndarflysjunargláku (pseudoexfoliative).

Gæta skal varúðar þegar taflúprost er notað hjá sjúklingum án augasteins, sjúklingum með gerviaugastein og rifið, baklægt augasteinshýði (torn posterior lens capsule) eða framhólfsaugasteina (anterior chamber lenses) eða sjúklingum með þekktu áhættuþætti fyrir blöðrublettajúg (cystoid macular oedema) eða lithimnubólgu/æðahjúpsbólgu.

Engin reynsla er hjá sjúklingum með alvarlegan astma. Því þarf að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er búist við neinum milliverkunum hjá mönnum vegna þess að altæk þéttni taflúprosts er mjög lág eftir gjöf í auga. Því hafa ekki verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum taflúprosts við önnur lyf. Í klínískum rannsóknum var taflúprost notað samhliða tímólóli án vísbendinga um milliverkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Taflotan sine má ekki nota hjá konum á barneignaraldri nema fullnægjandi ráðstafanir til getnaðarvarnar hafi verið gerðar (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun taflúprosts á meðgöngu.

Taflúprost getur haft skaðleg lyfjafræðileg áhrif á meðgöngu og/eða á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Því skal ekki nota Taflotan sine á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ekki er um aðra meðferðarkosti að ræða).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort taflúprost og/eða umbrotsefni þess skilst úr í brjóstamjólk. Í rannsókn á rottum hefur verið sýnt fram á útskilnað taflúprosts og/eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk eftir staðbundna gjöf (sjá kafla 5.3).

Því á ekki að nota taflúprost meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Skammtar allt upp í 100 míkróg/kg/dag sem gefnir voru í æð höfðu ekki áhrif á mökun og frjósemi hjá kvenkyns og karlkyns rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Taflúprost hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef tímabundin þokusýn kemur fram eftir að lyfinu hefur verið dreypt í auga, á sjúklingurinn að bíða þar til sjón skýrist áður en hann stundar akstur eða notar vélbúnað.

4.8 Aukaverkanir

Yfir 1.400 sjúklingar hafa fengið taflúprost með rotvörn í klínískum rannsóknum, annaðhvort í einlyfjameðferð eða sem stuðningsmeðferð við tímólól 0,5%. Sú meðferðartengda aukaverkun sem oftast var tilkynnt um var blóðsókni til auga. Hún kom fyrir hjá um 13% þeirra sjúklinga sem þátt tóku í klínískum rannsóknum á taflúprosti með rotvörn í Evrópu og Bandaríkjunum.

Í flestum tilvikum var hún væg og olli því að meðferð var hætt hjá að meðaltali 0,4% sjúklinga sem tóku þátt í lykilrannsóknunum (pivotal studies). Í 3 mánaða fasa III rannsókn sem gerð var í Bandaríkjunum þar sem samanburður var gerður á taflúprosti án rotvarnar og tímólóli án rotvarnar, varð vart við blóðsókni til augans hjá 4.1% (13/320) sjúklinga sem fengu taflúprost.

Tilkynnt var um eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á taflúprosti í Evrópu og Bandaríkjunum sem var fylgt eftir í allt að 24 mánuði:

Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Taugakerfi

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): höfuðverkur

Augu

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): augnkláði, augnerting, augnverkur, blóðsókn til tárú/augans, breytingar á augnhárum (aukin lengd, þéttni og fjöldi augnhára), augnþurrkur, tilfinning fyrir aðskotahlut í augum, aflitun augnhára, roðapöt í augnloki, yfirborðslæg blettaglærubólga (SPK, superficial punctate keratitis), ljósfælni, aukin táráseyting, þokusýn, minni sjónskerpa og aukning litarefna í lithimnu.

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): hvarmalitun (blepharal pigmentation), bjúgur í augnlokum, augnþreyta, tárubjúgur, augnútfærð, hvarmaþroti, bólgufrumur í framhólfi (anterior chamber cell), óþægindi í augum, próteinleki í framhólfi augans (anterior chamber flare), tárulitun (conjunctival pigmentation), hársökkur í tárú (conjunctival follicles), ofnæmistárubólga, og óeðlileg tilfinning í auga.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): lithimnubólga/ æðahjúpsbólga, augnloksskora dýpkar (lid sulcus), sjónudepilsbjúgur/blöðrusjónudepilsbjúgur.

Örsjaldan kemur fyrir að tilkynnt er um tilfelli af hornhimnukölkun í tengslum við notkun augndropa sem innihalda fosfat hjá sumum sjúklingum með verulegar skemmdir á hornhimnu.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): versnun á astma, mæði

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): aukinn hárvöxtur á augnloki.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ólíklegt er að ofskömmtun verði eftir gjöf í auga.
Komi ofskömmtun fyrir á meðferð að fara eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, prostaglandínhliðstæður (analogues),

ATC flokkur: S01EE05

Verkunarháttur

Taflúprost er flúortengd prostaglandín $F_{2\alpha}$ hliðstæða. Taflúprostsýra, líffræðilega virkt umbrotsefni taflúprosts, er mjög öflugur og sértækur prostanóíð FP viðtakaörvi hjá mönnum. Taflúprostsýra er með 12 sinnum meiri sækni í FP viðtakann en latanóprost. Lyfhrifarannsóknir á öpum gefa til kynna að taflúprost dragi úr augnþrýstingi með því að auka útflæði vökva frá æðahjúp og hvítu augans.

Lyfhrif

Rannsóknir á öpum með eðlilegan augnþrýsting og háþrýsting í auga sýndu að taflúprost lækkar þrýsting í auga. Í rannsókn sem kannaði áhrif taflúprost umbrotsefna til lækkunar á augnþrýstingi kom fram að aðeins taflúprostsýra minnkaði augnþrýsting marktækt.

Þegar kanínur fengu taflúprost 0,0015% augnlausn einu sinni á dag í 4 vikur, jókst aðal blóðstreymi til sjóntaugar marktækt í samanburði við grunnlínu þegar það var mælt með „laser speckle flowgraphy“ á 14. og 28. degi.

Klínísk áhrif

Augnþrýstingur fer að lækka 2 til 4 klukkustundum eftir fyrstu gjöf og hámarksáhrif nást um 12 klukkustundum eftir ídreypingu. Áhrifin standa í a.m.k. 24 klukkustundir.

Í lykilrannsóknum á taflúprost lyfjaforminu með rotvarnarefninu benzalkónklóríði hefur verið sýnt fram á að taflúprost er virkt sem einlyfjameðferð og hefur viðbótaráhrif þegar það er gefið sem viðbótarmedferð með tímólóli: Í 6 mánaða rannsókn komu fram marktæk áhrif taflúprosts til lækkunar á augnþrýstingi upp á 6 til 8 mmHg á mismunandi tímum dags samanborið við 7 til 9 mmHg þegar latanóprost var annars vegar. Í annari 6 mánaða klínískri rannsókn minnkaði taflúprost augnþrýsting um 5 til 7 mmHg samanborið við 4 til 6 mmHg þegar tímólól var annars vegar. Augnþrýstingslækkandi áhrif taflúprosts héldust þegar þessar rannsóknir voru framlengdar í allt að 12 mánuði. Í 6 vikna rannsókn voru augnþrýstingslækkandi áhrif taflúprosts borin saman við burðarefnið þegar það var notað til viðbótar við tímólól. Í samanburði við grunnlínu (mæld eftir 4 vikna tímólólnotkun) námu viðbótar augnþrýstingslækkunar áhrifin 5 til 6 mmHg hjá hópnum sem fékk tímólól og taflúprost og 3 til 4 mmHg hjá hópnum sem fékk tímólól og burðarefnið. Sýnt var fram á svipuð áhrif taflúprost lyfjaforma með og án rotvarnarefna til lækkunar á augnþrýstingi sem námu yfir 5 mmHg í lítilli víxlrannsókn þar sem meðferð stóð í 4 vikur.

Í Bandaríkjunum var jafnframt gerð 3 mánaða rannsókn sem bar saman taflúprost lyfjaform án rotvarnar og tímólól lyfjaform án rotvarnar, áhrif taflúprost til lækkunar á augnþrýstingi voru á bilinu 6,2 til 7,4 mmHg á mismunandi tímápunktum en áhrif tímólóls til lækkunar á augnþrýstingi voru á bilinu 5,3 til 7,5 mmHg.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að 1 dropi af taflúprost 0,0015% augndropum án rotvarnarefna í stakskammtafláti hafði verið gefinn í bæði augu í 8 daga var plasmabéttni taflúprostsýru lág og voru lyfjahvörf svipuð á 1. og 8. degi.

Plasmabéttni náði hámarki 10 mínútum eftir skammt og lækkaði niður fyrir lægri mörk þess sem greinanlegt er (10 pg/ml) innan klukkustundar eftir skömmtun.

Meðal C_{max} (26,2 og 26,6 pg/ml) og $AUC_{0-síðasti}$ (394,3 og 431,9 pg*mín/ml) gildi voru svipuð á 1. og 8. degi sem bendir til þess að lyfjabéttni hafi náð jafnvægi á fyrstu viku lyfjagjafar í auga. Ekki varð vart við neinn marktækan mun á altæku aðgengi lyfinu með eða án rotvarnarefna.

Í rannsókn á kanínum var frásög taflúprosts í augnvökva sambærilegt eftir ídreypingu á einum skammti í auga, hvort sem um var að ræða taflúprost 0,0015% augnlausn með eða án rotvarnarefna.

Dreifing

Hjá öpum var engin sérstök dreifing á geislamerktu taflúprosti í lithimnu (iris-ciliary body) eða æðahimnu, að meðtalinni litþekju sjónhimnu (retinal pigment epithelium), sem gefur til kynna að sækni í melanínlitarefni sé lítil. Í rannsókn á geislamyndum (autoradiography) á rottum, var hæsti styrkur

geislavirkni í hornhimnu og þarnæst í augnlokum, augnhvítu og lithimnu. Utan augans hafði geislavirkni borist í tár, góm, vélinda og meltingarfæri, nýru, lifur, gallblöðru og þvagblöðru.

Binding taflúprostsýru við manna sermisalbúmin er 99% *in vitro* við styrkinn 500 ng/ml af taflúprostsýru.

Umbrot

Aðalumbrotsleið taflúprosts hjá mönnum, sem var rannsökuð *in vitro*, er vatnsrof í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið, taflúprostsýru sem er umbrotin frekar með glúkúróníðtengingu eða beta-oxun. Afurðir beta-oxunar, 1,2-dínor og 1,2,3,4-tetranor taflúprostsýrur sem eru lyfjafræðilega óvirkar geta orðið fyrir glúkúróníð- og hýdroxýltengingu. Cýtókróm P450 (CYP) ensímkerfið tekur ekki þátt í umbrotum taflúprostsýru. Esterasinn sem er ábyrgur fyrir ester hýdroxýltengingu við taflúprostsýru er karboxýl esterasi, samkvæmt rannsókn í hornhimnuvef í kanínum og hreinsuðum ensímum. Bútýlkólín esterasi getur einnig stuðlað að hýdroxýltengingu en ekki acetylkólín esterasi.

Brotthvarf

Í kjölfar notkunar á ^3H -taflúprosti (0,005% augnlausn; 5 míkrol/auga) einu sinni á dag í 21 dag í bæði augu í rottum, kom u.þ.b. 87 % af heildar geislavirkum skammti fram í úrgangi. Hlutfall heildarskammts sem var útskilinn með þvagi var u.þ.b. 27-38 % og u.þ.b. 44-58 % af skammtinum var útskilinn með hægðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, altækra eiturverkana eftir endurtekna skammta, eiturverkana á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifa. Eins og við á um aðra PGF2 örva olli gjöf á endurteknum, staðbundnum skömmtum taflúprosts í augu hjá öpum óafturkræfum áhrifum á litun lithimnu og afturkræfri stækkun á hvarmaglufu (palpebral fissure).

Vart varð við aukinn samdrátt legs hjá rottum og kanínum *in vitro* þegar þéttni taflúprostsýru hjá hvorri dýrategund um sig var yfir 4- og 40-föld hámarksþéttni taflúprostsýru í plasma hjá mönnum. Legþenjandi virkni taflúprosts hefur ekki verið prófuð hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun voru gerðar á rottum og kanínum með gjöf í bláæð. Hjá rottum varð ekki vart við neinar aukaverkanir á frjósemi eða þroska fósturvísis á fyrstu stigum þegar almenn áhrif voru yfir 12.000 sinnum meiri en klínísk hámarksáhrif á grundvelli C_{\max} eða yfir 2.200 sinnum meiri á grundvelli AUC.

Í hefðbundnum rannsóknum á fósturvísis- og fósturþroska olli taflúprost lækkun á líkamsþyngd fóstura og aukningu á fósturmissi. Taflúprost jók tíðni frávíka á beinagrind hjá rottum jafnt sem tíðni vanskapana á höfuðkúpu, heila og mænu hjá kanínum. Í rannsókninni á kanínum voru plasmagildi taflúprosts og umbrotsefna þess undir mælanlegum gildum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum varð vart við aukna dánartíðni nýbura, lækkaða líkamsþyngd og töf á að úteyra opnaðist hjá afkvæmum við taflúprostskammta sem voru stærri en 20 sinnum klínískur skammtur.

Tilraunir á rottum með geislamerkt taflúprost sýndu að um 0,1% af staðbundnum skammti í augu barst í mjólk. Vegna þess að helmingunartími virka umbrotsefnisins (taflúprostsýru) í plasma er mjög stuttur (greinist ekki eftir 30 mínútur hjá mönnum), voru flest geislavirku umbrotsefnanna sennilega með litla sem enga lyfjafræðilega virkni. Á grundvelli umbrota lyfsins og náttúrulegra prostaglandína er búist við að aðgengi eftir inntöku sé mjög lítið.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýseról
Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat
Tvínatríumedetat
Pólýsorbat 80
Saltsýra og/eða natríumhýdroxíð til að aðlaga sýrustig
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.
Eftir að glasið hefur verið opnað í fyrsta sinn: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsæ lágþéttni pólýetýlen (LDPE) glös úr hvítu Aptar OSD (pólýetýlen, polýprópýlen, hringlaga ólefin samfjölliða) með bláu pólýetýlenloki. Hvert glas er með 3 ml, 5 ml eða 7 ml fyllirúmmál.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: Öskjur sem innihalda 1 eða 3 glös með 3 ml (hvert glas er ætlað til notkunar í einn mánuð), 1 glas með 5 ml (til notkunar í tvo mánuði) eða 1 glas með 7 ml (til notkunar í þrjú mánuði).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKADSLEYFISHAFI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. MARKADSLEYFISNÚMER

IS/1/18/037/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. september 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

6. september 2023.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.