

 20. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tafluprost "Santen", øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

32521

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tafluprost "Santen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder 15 mikrogram tafluprost.

En enkeltdosisbeholder (0,3 ml) med øjendråber, opløsning indeholder 4,5 mikrogram tafluprost.

En dråbe (ca. 30 µl) indeholder ca. 0,45 mikrogram tafluprost.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En ml af øjendråberne indeholder 1,2 mg phosphater og en dråbe indeholder cirka 0,04 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder (øjendråber)

En klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk ved åbenvinklet glaukom og okulær hypertension.

Som monoterapi hos patienter:

* som ville have gavn af øjendråber uden konserveringsmiddel
* som ikke responderer tilstrækkeligt på første behandlingsvalg
* som er intolerante eller kontraindicerede over for første behandlingsvalg.

Som supplerende behandling til betablokkere.

Tafluprost "Santen" er indiceret til brug hos voksne ≥ 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er én dråbe Tafluprost "Santen" i konjunktivalsækken i det eller de syge øjne en gang dagligt om aftenen.

Dosis bør ikke overskride én dråbe daglig i det/de aktuelle øje/øjne, da en hyppigere administration kan mindske den sænkende virkning på det intraokulære tryk.

Kun til engangsbrug. En beholder er tilstrækkelig til behandling af begge øjne. Overskydende opløsning skal kasseres umiddelbart efter brug.

*Anvendelse til ældre*

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Tafluprosts sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Anvendelse ved nedsat nyre-/leverfunktion*

Tafluprost er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre-/leverfunktion og skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Administration

Okulær anvendelse

For at mindske risikoen for at farve huden på øjenlåget mørkere skal patienterne tørre al overskydende opløsning af huden. Nasolakrimal okklusion eller forsigtig lukning af øjenlåget efter administration anbefales. Dette kan reducere den systemiske absorption af lægemidler, der administreres okulært.

Hvis der anvendes mere end et topikalt oftalmisk lægemiddel, skal hvert lægemiddel administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandlingen påbegyndes, skal patienterne informeres om risikoen for vækst af øjenvipperne, mørkfarvning af huden på øjenlåget og forøget pigmentering af iris. Nogle af disse ændringer kan være permanente og føre til forskelle i udseendet på øjnene, når kun det ene øje behandles.

Ændringen i pigmenteringen af iris sker langsomt og ses måske ikke i flere måneder. Ændringen i øjenfarve er hovedsageligt blevet set hos patienter med blandede irisfarver, f.eks. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun. Risikoen for livslang heterokromi i øjnene i unilaterale tilfælde er oplagt.

Der er risiko for hårvækst i områder, hvor tafluprost-opløsning gentagne gange kommer i kontakt med hudens overflade.

Der er ingen erfaring med tafluprost ved neovaskulær, snævervinklet eller kongenit glaukom. Der er kun begrænset erfaring med tafluprost hos afakiske patienter og ved pigmentglaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Det anbefales at udvise forsigtighed ved brug af tafluprost hos afakiske patienter, pseudofakiske patienter med bristet bagerste linsekapsel eller forkammerlinser eller hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt makulært ødem eller iritis/uveitis.

Der er ingen erfaring hos patienter med alvorlig astma. Disse patienter skal derfor behandles med forsigtighed.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der forventes ikke interaktioner hos mennesker, da systemisk koncentration af tafluprost er ekstremt lav efter okulær dosering. Derfor er der ikke udført specifikke interaktionsstudier med andre lægemidler med tafluprost.I kliniske studier blev tafluprost anvendt samtidigt med timolol uden tegn på interaktion.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/prævention

Tafluprost må ikke anvendes af kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der er truffet tilstrækkelige forholdsregler mht. prævention (se pkt. 5.3).

Graviditet
Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af tafluprost til gravide kvinder. Tafluprost kan have skadelige farmakologiske virkninger på graviditeten og/eller fostret/det nyfødte barn. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Derfor bør tafluprost ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (i tilfælde, hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder).

Amning

Det vides ikke, om tafluprost eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Et studie med rotter har vist udskillelse af tafluprost og/eller dets metabolitter i brystmælk efter topikalt administration (se pkt. 5.3). Derfor må tafluprost ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Reproduktionsevnen og fertiliteten hos hun- og hanrotter påvirkes ikke af tafluprost i intravenøse doser på op til 100 μg/kg/dag.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tafluprost påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis synet bliver forbigående sløret efter administration, skal patienten vente med at køre bil eller betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier er over 1.400 patienter blevet behandlet med konserveret tafluprost enten som monoterapi eller som supplerende terapi til timolol 0,5 %. Den hyppigst indberettede behandlingsrelaterede bivirkning var okulær hyperæmi. Den forekom hos ca. 13 % af patienterne, der deltog i kliniske studier med konserveret tafluprost i Europa og USA. Den var mild i de fleste tilfælde og førte til, at gennemsnitligt 0,4 % af patienterne, der deltog i de pivotale studier, ophørte med brugen. I et 3-måneders fase-III studie i USA, der sammenlignede den ukonserverede formulering af tafluprost med den ukonserverede formulering af timolol, forekom okulær hyperæmi hos 4,1 % (13/320) af patienter behandlet med tafluprost.

Følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev indberettet under kliniske studier med tafluprost i Europa og USA efter en maksimal opfølgning på 24 måneder:

Hyppigheden er defineret som: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10);

ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud for forhåndenværende data).

Bivirkningerne er opstillet efter faldende hyppighed inden for hver hyppighedsgruppe.

Nervesystemet

Almindelig (≥1/100 til <1/10): Hovedpine

Øjne

Almindelig (≥1/100 til <1/10): Øjenkløe, øjenirritation, øjensmerte, konjunktival/okulær hyperæmi, ændringer i øjenvipper (forøget længde, tykkelse og antal af vipper), tørre øjne, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, misfarvning af øjenvipper, erytem på øjenlåget, overfladisk punktformig keratitis, fotofobi, forøget tåredannelse, sløret syn, reduceret visuel skarphed, og øget irispigmentering.

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100): Pigmentering på øjenlåget, øjenlågsødem, astenopi, konjunktivalt ødem, øjenudflåd, blefaritis, celler i det forreste kammer, ubehag i øjnene, flare i det forreste kammer, konjunktival pigmentering, konjunktivale follikler, allergisk konjunktivitis, og unormal følelse i øjet.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud for forhåndenværende data): Iritis/uveitis, øjenlågets indkærvning fordybet, makulaødem/cystoidt makulaødem.

Tilfælde af corneaforkalkning er indberettet meget sjældent i forbindelse med brug af øjendråber, som indeholder fosfat, hos nogle patienter med signifikant beskadiget cornea.

Luftveje

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud for forhåndenværende data): Eksacerbation af astma, dyspnø.

Hud og subkutane vævIkke almindelig (≥1/1.000 til <1/100): Hypertrikose på øjenlåget.

Indberetning af formodede bivirkningerNår lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:
Lægemiddelstyrelsen Axel Heides Gade 1 DK-2300 København SWebsted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er usandsynligt, at der vil forekomme overdosering efter okulær administration.

Hvis der forekommer overdosering, bør behandlingen være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glaukommidler, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE05

Virkningsmekanisme

Tafluprost er en fluorineret analog af prostaglandin F2α. Tafluprostsyre, den biologisk aktive metabolit af tafluprost, er en højpotent og selektiv agonist af den humane prostanoid-FP-receptor. Tafluprostsyre har en 12 gange højere affinitet for FP-receptoren end latanoprost. Farmakodynamiske studier med aber viser, at tafluprost reducerer det intraokulære tryk (IOP) ved at forøge det uveosklerale flow af kammervand.

Farmakodynamisk virkning

Studier med normotensive og okulært hypertensive aber viste, at tafluprost er et stof, som effektivt reducerer det intraokulære tryk. I studiet, der undersøgte den reducerende virkning på det intraokulære tryk af tafluprostmetabolitter, var det kun tafluprostsyre, der signifikant reducerede det intraokulære tryk.

Når kaniner blev behandlet i 4 uger med en oftalmisk 0,0015 % tafluprostopløsning én gang dagligt, blev blodforsyningen til det optiske nervehoved signifikant forøget (15 %) sammenlignet med basislinje ved måling med laserpletflowgraf på dag 14 og 28.

Klinisk virkning

Reduktion af det intraokulære tryk begynder mellem 2 og 4 timer efter den første administration, og den maksimale virkning nås ca. 12 timer efter inddrypning. Varigheden af virkningen opretholdes i mindst 24 timer. Pivotale studier med en tafluprostformulering, der indeholder benzalkoniumchlorid konserveringsmiddel, har vist, at tafluprost er effektiv som monoterapi og har en additiv virkning ved administration som supplerende behandling til timolol: I et 6-måneders studie viste tafluprost en signifikant IOP-sænkende virkning på 6 til 8 mmHg på forskellige tidspunkter på dagen i sammenligning med 7 til 9 mmHg med latanoprost. I et andet 6-måneders klinisk studie reducerede tafluprost IOP med 5 til 7 mmHg i sammenligning med 4 til 6 mmHg med timolol. Tafluprosts IOP-sænkende virkning blev opretholdt i forlængelsen af disse studier op til 12 måneder. I et 6-ugers studie sammenlignedes den IOP-sænkende effekt af tafluprost med dets vehikel som tillæg til timolol. I sammenligning med udgangsværdierne (målt efter en 4 ugers indledning på timolol) var den yderligere IOP-sænkende effekt 5 til 6 mmHg i timolol tafluprost-gruppen, og 3 til 4 mmHg i timolol vehikel-gruppen. De konserverede og de ukonserverede formuleringer af tafluprost viste en lignende IOP-sænkende virkning på over 5 mmHg i et lille tværstudie med en 4 ugers behandlingsperiode. Endvidere i et 3-måneders studie i USA, der sammenlignede den ukonserverede formulering af tafluprost med den ukonserverede formulering af timolol, var den IOP-sænkende effekt af tafluprost mellem 6,2 og 7,4 mmHg på forskellige tidspunkter, hvorimod timolols varierede mellem 5,3 og 7,5 mmHg.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter én daglig okulær administration med én øjendråbe ukonserveret tafluprost 0,0015 % i enkeltdosisbeholder i begge øjne i 8 dage var plasmakoncentrationerne af tafluprostsyre lave og havde lignende profiler på dag 1 og 8. Plasmakoncentrationerne toppede 10 minutter efter dosering og faldt til under den laveste detekteringsgrænse (10 pg/ml) før én time efter dosering. Cmax (26,2 og 26,6 pg/ml) og AUC0-last (394,3 og 431,9 pg\*min/ml) gennemsnitsværdierne var tilsvarende på dag 1 og 8 og indikerede, at der var opnået en stabil lægemiddelkoncentration i den første uge med okulær dosering. Der blev ikke detekteret statistisk signifikante forskelle i den systemiske biotilgængelighed mellem den konserverede og den ukonserverede formulering.

I et studie med kaniner var absorptionen af tafluprost i kammervandet sammenlignelig efter en enkelt okulær inddrypning med ukonserverede eller konserverede tafluprost 0,0015 % oftalmisk opløsning.

Fordeling

Hos aber var der ingen specifik fordeling af radioaktivt mærket tafluprost i den iris-ciliære del eller i choroidea inklusive det retinale pigmentepitel, som indikerede en lav affinitet for melaninpigment. I et helkrops-autoradiografi-studie med rotter observeredes den højeste koncentration af radioaktivitet i cornea efterfulgt af øjenlåg, sclera og iris. Uden for øjet fordeles radioaktiviteten til apparatus lacrimalis, gane, spiserør og mave-tarm-kanal, nyrer, lever, galdeblære og urinblære.

Bindingen af tafluprostsyre til humant serumalbumin *in vitro* var 99 % ved 500 ng/ml tafluprostsyre.

Biotransformation

Den vigtigste metaboliske vej for tafluprost hos mennesker, som blev testet *in vitro*, er hydrolyse til den farmakologisk aktive metabolit, tafluprostsyre, som yderligere metaboliseres af glucoronidation eller betaoxidering. Produkter af betaoxidering, 1,2-dinor og 1,2,3,4-tetranor tafluprostsyrer, som er farmakologisk inaktive, kan være glucuronideret eller hydroxyleret. Cytokrom P450 (CYP) enzymsystemet er ikke involveret i metabolismen af tafluprostsyre. Baseret på studiet af corneavæv hos kaniner og med rensede enzymer er hovedesterasen ansvarlig for esterhydrolyse til tafluprostsyre carboxylesterase. Butylcholinesterase, men ikke acetylcholinesterase, kan også bidrage til hydrolysen.

Elimination
Efter administration af 3H-tafluprost (0,005 % oftalmisk opløsning; 5 μl/øje) én gang daglig i 21 dage i begge øjne hos rotter, blev ca. 87 % af den totale radioaktive dosis genfundet i ekskret. Procentdelen af den totale dosis udskilt i urin var ca. 27-38 % og ca. 44-58 % af dosen blev udskilt i fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter systemisk gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Som med andre PGF2-agonister producerede gentagen dosis af topisk okulær administration af tafluprost hos aber irreversible virkninger på irispigmenteringen og reversibel forstørrelse af øjenspalten.

Der blev observeret forøget sammentrækning af uterus hos rotte og kanin *in vitro* ved tafluprostsyrekoncentrationer, der overskred hhv. 4 til 40 gange de maksimale plasmakoncentrationer af tafluprostsyre hos mennesker. Uterotonisk aktivitet af tafluprost er ikke blevet testet i humane uterus-præparater.

Der blev foretaget reproduktionstoksicitetsstudier hos rotter og kaniner med intravenøs administration. Hos rotter blev der ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling ved systemisk eksponering over 12.000 gange den maksimale kliniske eksponering baseret på Cmax eller mere end 2.200 gange baseret på AUC.

I konventionelle fosterudviklingsstudier forårsagede tafluprost reduktioner i føtal kropsvægt og øgede postimplantationstab. Tafluprost forøgede forekomsten af skeletabnormiteter hos rotter så vel som forekomsten af misdannelser i kranium, hjerne og rygsøjle hos kaniner. I kaninstudiet var plasmaniveauerne for tafluprost og de tilhørende metabolitter under kvantificeringsniveauet.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter blev der observeret øget mortalitet af nyfødte, lavere kropsvægt og forsinket udfoldning af det ydre øre hos afkom ved tafluprostdoser, der var 20 gange større end den kliniske dosis.

Rottestudierne med radioaktivt mærket tafluprost viste, at ca. 0,1 % af den topisk anvendte dosis i øjnene blev overført til mælk. Da den aktive metabolits (tafluprostsyres) halveringstid i plasma er meget kort (ikke sporbar efter 30 minutter hos mennesker), repræsenterede det meste af radioaktiviteten sandsynligvis metabolitter med lille eller ingen farmakologisk aktivitet. Baseret på lægemidlets metabolisme og naturlige prostaglandiner forventes den orale biotilgængelighed at være meget lav.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Dinatriumedetat

Polysorbat 80

Saltsyre og/eller natriumhydroxid til pH justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning af folieposen: 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Efter åbning af folieposen:

* Opbevar enkeltdosisbeholderne i den originale foliepose.
* Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
* Bortskaf en åbnet enkeltdosisbeholder med eventuel overskydende opløsning umiddelbart efter brug.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholdere af lavdensitetspolyethylen (LDPE) pakket i foliepose. Hver enkeltdosisbeholder har en fyldningsvolumen på 0,3 ml, og der er 10 beholdere i hver foliepose.

Der findes følgende pakningsstørrelser: 30 x 0,3 ml enkeltdosisbeholdere og 90 x 0,3 ml enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Santen Oy

Niittyhaankatu 20

33720 Tampere

Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66173

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-