

4. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tafluprost/Timolol "Santen", øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

33517

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tafluprost/Timolol "Santen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder: Tafluprost 15 mikrogram og timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

En enkeltdosisbeholder (0,3 ml) med øjendråber, opløsning indeholder 4,5 mikrogram tafluprost og 1,5 mg timolol.

En dråbe (ca. 30 µl) indeholder ca. 0,45 mikrogram tafluprost og 0,15 mg timolol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ml af øjendråberne indeholder 1,3 mg phosphater og en dråbe indeholder cirka 0,04 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder (øjendråber)

En klar, farveløs opløsning med en pH-værdi på 6,0-6,7 og en osmolalitet på 290-370 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af intraokulært tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på topisk monoterapi med betablokkere eller prostaglandinanaloger og har brug for en kombinationsbehandling, og som vil have gavn af øjendråber uden konserveringsmidler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede behandling er én øjendråbe i konjunktivalsækken i det/de syge øjne en gang daglig.

Hvis en dosis glemmes, skal behandlingen fortsættes med den næste dosis, som planlagt. Dosen må ikke overskride én dråbe i det/de syge øjne daglig.

Tafluprost/Timolol Santen er en steril opløsning uden konserveringsmidler i en enkeltdosisbeholder. Kun til engangsbrug. En beholder er tilstrækkelig til behandling af begge øjne. Overskydende opløsning skal kasseres umiddelbart efter brug.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Tafluprost/Timolol "Santen" hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Tafluprost/Timolol "Santen" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

*Anvendelse til ældre*

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til ældre patienter.

*Anvendelse ved nedsat nyre-/leverfunktion*

Øjendråber med tafluprost og timolol er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre-/leverfunktion, og Tafluprost/Timolol "Santen" 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.

Ved nasolakrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 2 minutter reduceres den systemiske absorption. Dette kan medføre et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger og forøget lokal aktivitet.

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

Kontaktlinser skal fjernes inden instillation af øjendråberne og kan sættes i igen efter 15 minutter.

Patienterne skal instrueres i at undgå, at beholderen kommer i kontakt med øjet eller øjenomgivelserne, da dette kan medføre beskadigelse af øjet (se instruktioner vedrørende anvendelsen).

Patienterne skal ligeledes instrueres i, at øjendråber, der håndteres forkert, kan kontamineres af almindelige bakterier, som vides at forårsage øjeninfektion. Kontaminerede opløsninger kan medføre alvorlig beskadigelse af øjet og efterfølgende synstab.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Reaktiv luftvejssygdom herunder astma bronchiale eller astma bronchiale i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom.

Sinusbradykardi, syg sinussyndrom, inklusive sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres med pacemaker. Åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Systemisk virkning*

Ligesom for andre topikalt administrerede oftalmiske lægemidler absorberes tafluprost og timolol systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof timolol kan der forekomme de samme typer af kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end ved systemisk administration. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og hypotension bør behandling med betablokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive stoffer bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af deres negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære sygdomme*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske sygdomme*

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmiske betablokkere. Tafluprost/Timolol Santen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Hypoglykæmi/diabetes*

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypothyroidisme. Abrupt seponering af behandling med betablokkere kan fremskynde en forværring af symptomerne.

*Korneale sygdomme*

Oftalmiske betablokkere kan fremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Andre betablokkere*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk betablokade kan blive forstærket, når timolol (et af indholdsstofferne i Tafluprost/Timolol "Santen") gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk betablokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topiske betaadrenerge blokkere frarådes.

*Snævervinklet glaukom*

Det første mål med behandlingen af patienter med snævervinklet glaukom er at genåbne vinklen. Dette kræver konstriktion af pupillen med et miotika. Timolol har kun lille eller ingen indvirkning på pupillen. Når timolol anvendes til at reducere det forhøjede intraokulære tryk ved snævervinklet glaukom, skal det anvendes med et miotika og ikke alene.

*Anafylaktiske reaktioner*

Under behandling med betablokkere kan patienter, med atopi eller svær anafylaksi overfor forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftigere på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Choroidalløsning:*

Choroidalløsning har været rapporteret ved administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

*Kirurgisk anæstesi*

Betablokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemisk betaagonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Før behandlingen påbegyndes, skal patienterne informeres om risikoen for vækst af øjenvipperne, mørkfarvning af huden på øjenlåget og forøget pigmentering af iris, som er forbundet med behandling med tafluprost. 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 overvejende 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 neovaskulært glaukom, vinkelblokglaukom, snævervinklet glaukom 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.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der er potentiale for additiv virkning med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi ved samtidig administration af oftalmisk betablokkeropløsning med orale calciumkanalblokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, guanethidin.

Orale betaadrenerge blokkere kan forværre rebound-hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin.

Forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) er blevet rapporteret ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ingen eller utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af Tafluprost/Timolol "Santen" til gravide kvinder.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under Tafluprost/Timolol "Santen"-behandlingen.

Tafluprost/Timolol "Santen" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt (hvis ingen andre behandlingsmuligheder er tilgængelige).

*Tafluprost*

Der er ingen eller utilstrækkelige 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). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

*Timolol*

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af timolol til gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når betablokkere administreres oralt. Desuden er tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) observeret hos den nyfødte, når betablokkere er blevet administreret frem til fødslen. Hvis Tafluprost/Timolol "Santen" administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i løbet af de første levedage.

Amning

Betablokkere udskilles i human mælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det dog usandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Det vides ikke, om tafluprost og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyrestudier viser, at tafluprost/dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Ved terapeutiske doser af tafluprost som øjendråber er det ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer hos spædbarnet.

Hvis behandling med Tafluprost/Timolol "Santen" er påkrævet, må amning frarådes.

Fertilitet

Der findes ingen data om Tafluprost/Timolol "Santen" virkning på human fertilitet.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier vedrørende Tafluprost/Timolol "Santen" virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der forekommer bivirkninger, som f.eks. forbigående sløret syn ved instillation, bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før patienten har det godt og synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

Mere end 484 patienter er blevet behandlet med tafluprost/timolol i kliniske studier. Den hyppigst indberettede behandlingsrelaterede bivirkning var konjunktival/okulær hyperæmi. Den forekom hos ca. 7 % af patienterne, der deltog i kliniske studier i Europa. Den var mild i de fleste tilfælde og medførte afbrydelse af behandlingen hos 1,2 % af patienterne.

Bivirkningerne, som blev rapporteret i de kliniske studier med tafluprost/timolol, var begrænset til dem, som tidligere er rapporteret for de enkelte aktive stoffer, tafluprost eller timolol. Der blev ikke observeret nye bivirkninger, der er specifikke for tafluprost/timolol, i de kliniske studier. De fleste bivirkninger, som blev rapporteret, var okulære, milde eller moderate i sværhedsgrad, og ingen af dem var alvorlige.

Ligesom andre topisk administrerede oftalmiske lægemidler absorberes tafluprost og timolol systemisk. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmisk administration er lavere end for systemisk administration. De nævnte bivirkninger omfatter reaktioner set inden for gruppen af oftalmiske betablokkere.

Der er rapporteret følgende bivirkninger med tafluprost/timolol under kliniske studier (bivirkningerne er opstillet efter faldende hyppighed inden for hver hyppighedsgruppe).

Hyppigheden af mulige bivirkninger, der er angivet nedenfor, er defineret ved hjælp af følgende konvention:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 fra forhåndenværende data |

**Tafluprost/timolol-kombination**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger |
|  |  |  |
| **Nervesystemet** | Ikke almindelig | Hovedpine. |
|  |  |  |
| **Øjne** | Almindelig | Konjunktival/okulær hyperæmi, øjenkløe, øjensmerte, ændringer i øjenvipper (forøget længde, tykkelse og antal vipper), misfarvning af øjenvipper, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, sløret syn, fotofobi. |
|  | Ikke almindelig | Unormal følelse i øjet, tørre øjne, ubehag i øjnene, konjunktivitis, erytem på øjenlåget, øjenallergi, øjenlågsødem, overfladisk punktformig keratitis, øget tåreflåd, inflammation i det forreste kammer, astenopi, blefaritis. |

Andre bivirkninger, som er observeret med et af de aktive stoffer (tafluprost eller timolol), og som muligvis også kan forekomme med Tafluprost/Timolol Santen, er opstillet nedenfor:

**Tafluprost**

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkninger |
|  |  |
| **Øjne** | Nedsat synsskarphed, øget pigmentering af iris, pigmentering af øjenlågene, konjunktivalt ødem, øjensekretion, celler i det forreste kammer, flare i det forreste kammer, allergisk konjunktivitis, konjunktival pigmentering, konjunktivale follikler, dybere øjenlågssulcus, iritis/uveitis, makulaødem/cystoidt makulaødem. |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Hypertrikose på øjenlåget. |
|  |  |
| **Luftveje** | Eksacerbation af astma, dyspnø. |

**Timolol**

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkninger |
|  |  |
| **Immunsystemet** | Tegn og symptomer på allergiske reaktioner, herunder angioødem, urticaria, lokalt og generaliseret udslæt, anafylaktisk reaktion, pruritus. |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypoglykæmi. |
|  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Depression, insomni, mareridt, hukommelsestab, nervøsitet, hallucination. |
|  |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, synkope, paræstesi, stigninger i tegn og symptomer på myasthenia gravis, cerebrovaskulær hændelse, cerebral iskæmi. |
|  |  |
| **Øjne** | Keratitis, nedsat følsomhed i cornea, synsforstyrrelser; herunder refraktive forandringer (i nogle tilfælde på grund af seponering af behandling med miotika), ptose, diplopi, choroidalløsning efter filtrationsoperation (se pkt. 4.4), rifter, corneal erosion. |
|  |  |
| **Øre og labyrint** | Tinnitus. |
|  |  |
| **Hjerte** | Bradykardi, brystsmerter, palpitationer, ødem, arytmi, kongestiv hjertesvigt, hjertestop, hjerteblok, atrioventrikulært blok, hjertesvigt. |
|  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypotension, claudicatio, Raynauds fænomen, kolde hænder og fødder. |
|  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø, bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk lidelse), respirationssvigt, hoste. |
|  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, dyspepsi, diarré, mundtørhed, dysgeusi, mavesmerter, opkastning. |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Alopeci, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis, hududslæt. |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Systemisk lupus erythematosus, myalgi, artropati. |
|  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Peyronies sygdom, nedsat libido, seksuel dysfunktion. |
|  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Asteni/træthed, tørst. |

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet forekomst af corneaforkalkning i forbindelse med brug af øjendråber, som indeholder fosfat, hos nogle patienter med væsentligt beskadiget cornea.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når 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 S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Det er usandsynligt, at der vil forekomme en topisk overdosering med tafluprost, og at den ville være forbundet med toksicitet.

Der er blevet indberettet utilsigtet overdosering med timolol, som resulterede i systemiske reaktioner, der lignede dem, som er set ved brug af systemiske beta-andrenerge blokkere. Symptomerne kan inkludere svimmelhed, hovedpine, kortåndethed, bradykardi, bronkospasmer og hjertestop (se også pkt. 4.8).

Hvis der forekommer overdosering med Tafluprost/Timolol "Santen", skal behandlingen være symptomatisk og understøttende. Timolol fjernes ikke umiddelbart ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaucom-midler og miotika, beta-blokerende midler, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Tafluprost/Timolol "Santen" er en fast kombination af to aktive stoffer: tafluprost og timolol. Disse to aktive stoffer sænker det intraokulære tryk (IOP) gennem komplementerende virkningsmekanismer, og den kombinerede virkning resulterer i en større sænkning af det intraokulære tryk sammenlignet med administration af et af de to stoffer alene.

Tafluprost er en fluorineret analog af prostaglandin F2α. Tafluprostsyre, den biologisk aktive metabolit af tafluprost, er en højpotent og selektiv agonist af human prostanoid-FP-receptor. Farmakodynamiske studier med aber viser, at tafluprost reducerer det intraokulære tryk ved at forøge det uveosklerale flow af kammervand.

Timololmaleat er en ikke-selektiv beta-adrenerg receptorblokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i forbindelse med sænkning af det intraokulære tryk er endnu ikke fuldstændig klarlagt, men et fluoresceinstudie og tonografistudie tyder på, at den dominerende virkning kan være relateret til reduceret produktion af kammervæske. I nogle studier blev der dog også observeret et let øget afløb af kammervæske.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et 6 måneders studie (n=400) med patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og gennemsnitligt ubehandlet IOP på mellem 24-26 mmHg, blev den IOP-sænkende virkning af tafluprost/timolol (en gang daglig, om morgenen) sammenlignet med samtidig administration af 0,0015 % tafluprost (en gang daglig, om morgenen) og 0,5 % timolol (to gange daglig). Tafluprost/timolol var ikke-inferior i forhold til samtidig brug af 0,0015 % tafluprost og 0,5 % timolol på alle tidspunkter og ved alle besøg med den almindeligt anvendte grænse for non-inferioritet på 1,5 mmHg. Den gennemsnitlige daglige IOP-sænkning fra baseline var 8 mmHg i begge arme ved det primære endepunkt 6 måneder (sænkninger i området 7 til 9 mmHg i begge arme på de forskellige tidspunkter i løbet af dagen over studiebesøgene).

Et andet 6 måneders studie (n=564) sammenlignede tafluprost/timolol med de respektive monoterapier hos patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension og gennemsnitligt ubehandlet IOP på mellem 26-27 mmHg. Patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret på enten 0,0015 % tafluprost (IOP 20 mmHg eller højere på behandling) eller 0,5 % timolol (IOP 22 mmHg eller højere på behandling), blev randomiseret til behandling med tafluprost/timolol eller den samme monoterapi. Tafluprost/timolol gennemsnitlige daglige IOP-sænkning var statistisk bedre sammenlignet med tafluprost, administreret én gang daglig om morgenen og timolol administreret to gange daglig, ved besøgene efter 6 uger, 3 måneder (primære virkningsendepunkt) og 6 måneder. Tafluprost/timolol gennemsnitlige daglige IOP-sænkning fra baseline ved 3 måneder var 9 mmHg sammenlignet med 7 mmHg observeret for begge monoterapier. IOP-sænkningerne med tafluprost/timolol på de forskellige tidspunkter i løbet af dagen over besøgene lå på mellem 8 og 9 mmHg med tafluprost-monoterapi-sammenligningsgruppen og mellem 7 og 9 mmHg i timolol-monoterapi-sammenligningsgruppen.

Kombinerede data fra tafluprost/timolol -patienter med et højt baseline-IOP på 26 mmHg (gennemsnit, daglig) eller højere i disse to hovedstudier (n=168) viste, at den gennemsnitlige daglige IOP-sænkning var 10 mmHg på tidspunktet for det primære endepunkt (3 eller 6 måneder) og lå i området 9 til 12 mmHg på de forskellige tidspunkter i løbet af dagen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tafluprost/Timolol Santen i alle undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Plasmakoncentrationerne af tafluprostsyre og timolol blev undersøgt hos raske frivillige efter okulær enkeltdosering og gentagne okulære doseringer i otte dage med tafluprost/timolol (en gang daglig), 0,0015 % tafluprost (en gang daglig) og 0,5 % timolol (to gange daglig). Plasmakoncentrationerne af tafluprostsyre toppede 10 minutter efter dosering og faldt til under den nedre detektionsgrænse (10 pg/ml) under 30 minutter efter dosering med tafluprost/timolol. Akkumuleringen af tafluprostsyre var minimal og tafluprostsyres gennemsnitlige AUC0-last (monoterapi: 4,45 ± 2,57 pg·t/ml; tafluprost/timolol: 3,60 ± 3,70 pg·t/ml) og det gennemsnitlige Cmax (monoterapi: 23,9 ± 11,8 pg/ml; tafluprost/timolol: 18,7 ± 11,9 pg/ml) var begge en smule lavere med tafluprost/timolol end med tafluprost-monoterapi på Dag 8. Plasmakoncentrationerne af timolol toppede ved mediane Tmax-værdier på 15 og 37,5 minutter efter dosering af tafluprost/timolol på hhv. Dag 1 og 8. Det på Dag 8 gennemsnitlige timolol AUC0-last (monoterapi: 5750 ± 2440 pg·t/ml; tafluprost/timolol: 4560 ± 2980 pg·t/ml) og det gennemsnitlige Cmax (monoterapi: 1100 ± 550 pg/ml; tafluprost/timolol: 840 ± 520 pg/ml) var begge en smule lavere end tafluprost/timolol sammenlignet med timolol-monoterapi. Den lavere plasmaeksponering for timolol med tafluprost/timolol synes at skyldes doseringen én gang daglig af tafluprost/timolol *versus* to gange daglig med timolol-monoterapi.

Tafluprost og timolol absorberes gennem cornea. Hos kaniner var tafluprosts penetrering af cornea fra tafluprost/timolol sammenlignelig med tafluprost-monopræparatets efter en enkel instillation, mens timolols penetrering fra tafluprost/timolol var en smule lavere sammenlignet med timolol-monopræparatets. For tafluprostsyre var AUC4t 7,5 ng·t/ml efter administration af tafluprost/timolol og 7,7 ng·t/ml efter administration af tafluprost-monopræparatet. For timolol var AUC4t 585 ng·t/ml og 737 ng·t/ml efter administration af hhv. tafluprost/timolol og timolol-monopræparatet. Tmax for tafluprostsyre var 60 min. for både tafluprost/timolol og tafluprost-monopræparatet, mens Tmax for timolol var 60 min. for tafluprost/timolol og 30 min. for timolol-monopræparatet.

Fordeling

*Tafluprost*

Hos aber var der ingen specifik fordeling af radioaktivt mærket tafluprost i den iris-ciliære del eller i choroidea inklusive det retinale pigmentepitel, hvilket 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-tarmkanal, nyrer, lever, galdeblære og urinblære. Bindingen af tafluprostsyre til humant serumalbumin *in vitro* var 99 % ved 500 ng/ml tafluprostsyre.

*Timolol*

Det højeste niveau af timolol-relateret radioaktivitet i kammervandet blev nået efter 30 minutter efter en enkelt applicering af 3H-røntgenmærket timolol (0,5 % opløsning: 20 µl/øje) i begge øjne hos kaniner**.** Timolol elimineres fra kammervæsken langt hurtigere end fra det pigmenterede væv i iris og den ciliære del.

Biotransformation

*Tafluprost*

Den vigtigste metaboliske vej for tafluprost hos mennesker, som blev testet *in vitro*, er hydrolyse til den farmakologisk aktive metabolit, tafluprostsyre, som yderligere metaboliseres ved glucoronidation eller betaoxidering. Produkter af betaoxidering, 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranortafluprostsyrer, 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 den vigtigste af de esteraser, der er ansvarlige for esterhydrolyse til tafluprostsyre, carboxylesterase. Butylcholinesterase, men ikke acetylcholinesterase, kan også bidrage til hydrolysen.

*Timolol*

Timolol metaboliseres i leveren primært af CYP2D6-enzym til inaktive metabolitter, som primært udskilles gennem nyrerne.

Elimination

*Tafluprost*

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, der blev udskilt i urin, var ca. 27-38 %, og ca. 44-58 % af dosen blev udskilt i fæces.

*Timolol*

Den tilsyneladende halveringstid for eliminationen fra humant plasma er ca. 4 timer. Timolol metaboliseres i udstrakt grad i leveren, og metabolitterne udskilles i urinen sammen med 20 % uændret timolol efter oral administration.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Tafluprost/Timolol "Santen"*

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser og okulære farmakodynamiske studier. Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil for de enkelte komponenter er veletableret.

*Tafluprost*

Karcinogenese, mutagenese, generelt

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 rotter og kaniner *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.

Fertilitet

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.

Graviditet

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.

Laktation

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 tafluprosts metabolisme og naturlige prostaglandiner forventes den orale biotilgængelighed at være meget lav.

*Timolol*

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol

Dinatriumphosphatdodecahydrat

Dinatriumedetat

Polysorbat 80

Saltsyre (til pH-justering)

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 for at beskytte mod lys.
* Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
* Bortskaf en åbnet enkeltdosisbeholder med eventuel overskydende opløsning umiddelbart efter brug.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lavdensitetspolyethylen (LDPE)-enkeltdosisbeholder pakket i en foliepose fremstillet af et papir-coatet, aluminiumspolyethylenlaminat. Hver enkeltdosisbeholder har en fyldningsvolumen på 0,3 ml, og der er 10 beholdere i hver foliepose.

Pakningsstørrelser: 30×0,3 ml enkeltdosisbeholdere og 90×0,3 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)**

69799

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-