

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAFLOTAN, 15 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus üheannuselises konteineris

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Silmatilgad, lahus, mille 1 ml sisaldab 15 mikrogrammi tafluprosti.

Üks üheannuseline konteiner (0,3 ml) silmatilkade lahust sisaldab 4,5 mikrogrammi tafluprosti.

Üks tilk (ligikaudu 30 mikrolitrit) sisaldab ligikaudu 0,45 mikrogrammi tafluprosti.

INN. *Tafluprostum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: 1 ml lahust sisaldab 1,2 mg fosfaate ja 1 tilk sisaldab ligikaudu 0,04 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus üheannuselises konteineris (silmatilgad).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silma siserõhu alandamine avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga patsientidel.

Monoteraapiana patsientidel,

- kes vajavad säilitusaineteta silmatilku;
- kelle esimese valiku ravi tulemus on olnud ebapiisav;
- kes ei talu esimese valiku ravimit või kellele see on vastunäidustatud.

Täiendava ravimina beetablokaatoritele.

Tafluprost on näidustatud täiskasvanutel vanuses ≥ 18 aastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks tilk Taflotan'i haige(te) silma(de) alumise silmalau allatõmbamisel moodustuvasse sidekesta kotikesse üks kord ööpäevas, manustatuna õhtul.

Annus ei tohi ületada ühte tilka ööpäevas, kuna sagedasem manustamine võib vähendada silmasisest rõhku langetavat toimet.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ühest konteinerist piisab mõlemasse silma manustamiseks. Ülejäänud lahus tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Kasutamine eakatel

Eakatel patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik.

Lapsed

Tafluprosti ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Kasutamine neeru- ja maksakahjustuse korral

Tafluprosti mõju ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit kasutada sellistel patsientidel ettevaatlikult.

Manustamisviis

Silmalaua naha tumenemise riski vähendamiseks peab patsient pühkima nahalt liigse lahuse. Nagu teistegi silmatilkade puhul, soovitatakse pärast manustamist vajutada silma ninapoolsele nurgale või õrnalt silmalaule. See aitab vähendada okulaarselt manustatud ravimite süsteemset absorbeerumist.

Kui kasutatakse enam kui ühte lokaalset silmaravimit, tuleb erinevaid ravimeid manustada vähemalt 5-minutilise vahega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine tafluprosti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi algust tuleb patsiente teavitada tekkida võivast ripsmete kasvust, silmalaunaha tumenemisest ja vikerkesta tugevamast pigmenteerumisest. Mõned neist muutustest võivad olla püsivad ja ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevat väljanägemist.

Vikerkesta pigmentatsiooni muutused kujunevad aeglaselt ja ei pruugi mitmete kuude jooksul olla silmatorkavad. Värvuse muutus esineb sagedamini patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid ja rohekaspruunid. Ühepoolse ravi tulemusena võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Piirkondades, kus tafluprosti lahus puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võivad hakata kasvama karvad.

Tafluprosti ei ole uuritud patsientidel, kellel on neovaskulaarne, kinnise nurga, kitsa nurga või kaasasündinud glaukoom. On olemas ainult piiratud kogemused tafluprosti kasutamisel afaakiaga patsientidel ja pigment- või pseudoeksfoliativse glaukoomiga patsientidel.

Tafluprosti tuleb kasutada ettevaatusega afaakilistel patsientidel, pseudoafaakilistel patsientidel, kellel esineb läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebend, või teadaolevate tsüstoidse makulaarse turse või iriidi/uveiidi riskiteguritega patsientidel.

Puuduvad kogemused raske astmaga patsientidega. Seetõttu tuleks ravimit nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid inimestel ei ole oodata, kuna tafluprosti süsteemsed kontsentratsioonid on okulaarse manustamise järel äärmiselt madalad. Sellepärast ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid tafluprosti koostoime kohta teiste ravimitega.

Kliinilistes uuringutes, milles kasutati tafluprosti samaaegselt timolooliga, ei täheldatud mingit koostoimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised tohivad kasutada Taflotan'i ainult siis, kui on kasutusel efektiivsed rasestumisvastased vahendid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Tafluprosti kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Tafluprostil võib olla kahjulik farmakoloogiline toime rasedusele ja/või loote/vastsündinu tervisele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Taflotan'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik (st puuduvad muud ravivõimalused).

Imetamine

Ei ole teada, kas tafluprost või selle metaboliidid erituvad rinnapiimaga. Uuringus rottidega täheldati tafluprosti ja/või selle metaboliitide eritumist piimaga pärast ravimi paikset manustamist (vt lõik 5.3). Sellepärast ei tohiks tafluprosti imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Emastel ja isastel rottidel ei mõjutanud intravenoosselt manustatud tafluprost ööpäevastes annustes kuni 100 mikrogrammi/kg paaritumisvõimet ega fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tafluprost ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Nagu kõikide silmaravimite puhul, peab patsient ravimi silma tilgutamisest põhjustatud hägusa nägemise puhul enne auto juhtimist või masinatega töötamist ootama nägemise selginemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on säilitusaineid sisaldava tafluprostiga ravitud rohkem kui 1400 patsienti monoterapiana või 0,5% timolooli lisaravimina. Kõige sagedamini teatatud raviga seotud kõrvaltoime oli okulaarne hüperemia, mis esines ligikaudu 13% patsientidest, kes osalesid säilitusainetega tafluprosti kliinilistes uuringutes Euroopas ja USA-s. Enamikel juhtudel oli see kerge ja põhjustas keskmiselt 0,4% ravimiuuringus osalevate patsientide ravi katkestamist. USA-s läbiviidud kolmekuulises III faasi uuringus, kus võrreldi tafluprosti säilitusaineteta ravivormi säilitusaineteta timolooli ravivormiga, esines okulaarset hüperemiat 4,1% (13/320) patsientidest, keda raviti tafluprostiga.

Järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest tafluprostiga teatati Euroopas ja USA-s läbi viidud kliinilistes uuringutes pärast maksimaalselt 24 kuud kestvat järelkontrolli.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud sageduse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$): peavalu

Silma kahjustused

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$): silma sügelus, silmäärritus, silmavalu, konjunktiiv/okulaarne hüperemia, muutused ripsmetes (pikenemine, paksenemine, vohamine), silma kuivus, võõrkehatus silmas, muutused ripsmete värvuses, silmalau erüteem, pindmine punktkeratiit (*superficial punctate keratitis*, SPK), fotofobia, pisaravoolu suurenemine, ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja vikerkesta suurenenud pigmentatsioon.

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$): silmalau pigmenteerumine, silmalau turse, astenopia, konjunktiivi turse, eritis silmast, blefariit, rakud eeskambris, ebamugavustunne silmas, helendus eeskambris, konjunktiivi pigmenteerumine, konjunktiivi folliikulid, allergiline konjunktiiv ja ebatavalised aistingud silmas.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): iriit/uveit, silmalau vao süvenemine, makulaarne turse/tsüstoidne makulaarne turse.

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamisega seoses sarvkesta lubjastumisest.

Respiratoorsed häired

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): astma ägenemine, düspnoe.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$): silmalau hüpertriichoos.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise võimalus ei ole okulaarse manustamise korral tõenäoline. Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miootikumid, prostaglandiini analoogid, ATC-kood: S01EE05

Toimemehhanism

Tafluprost on prostaglandiini $F_{2\alpha}$ fluorineeritud analoog. Tafluprosti hape, mis on tafluprosti bioloogiliselt aktiivne metaboliit, on inimese prostanoid-FP-retseptori väga potentne ja selektiivne agonist. Tafluprosti happel on latanoprostist 12-kordselt suurem afiinsus FP-retseptori suhtes. Ahvidel tehtud farmakodünaamilised uuringud näitavad, et tafluprost vähendab silmasisest rõhku vesivedeliku uveoskleraalse äravoolu suurendamisega.

Farmakodünaamilised toimed

Normotensiivse ja okulaarse hüpertensiooniga ahvidega tehtud eksperimendid on näidanud, et tafluprost on efektiivne silmasisest rõhku alandav ühend. Uuringus, kus analüüsiti tafluprosti metaboliitide silmasisest rõhku langetavat toimet, alandas silmasisest rõhku oluliselt üksnes tafluprosti hape.

Kui küülikuid raviti 4 nädalat tafluprosti 0,0015% oftalmilise lahusega üks kord ööpäevas, oli nägemisnärviga verevool laserpunktvoolugraafikul mõõtmisel lähtetasemega võrreldes märkimisväärselt (15%) suurenenud 14. ja 28. uuringupäeval.

Kliiniline efektiivsus

Silmasisest rõhku alandav toime algab 2 kuni 4 tundi pärast esmast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse ligikaudu 12 tundi pärast manustamist. Toime püsib vähemalt 24 tundi. Säilitusainet bensalkooniumkloriidi sisaldava tafluprosti preparaadiga teostatud ravimiuringud on näidanud, et tafluprost on efektiivne monoterapiana ja sellel on lisaravimina aditiivne toime timoloolile: 6 kuud kestvas uuringus näitas tafluprost olulist silmsisest rõhku langetavat toimet 6 kuni 8 mmHg võrra erinevatel aegadel päeva jooksul võrreldes 7 kuni 9 mmHg latanoprostiga. Teises 6 kuud kestvas kliinilises uuringus langetas tafluprost silmsisest rõhku 5 kuni 7 mmHg võrreldes 4 kuni 6 mmHg timolooliga. Tafluprosti silmsisest rõhku langetav toime säilitati kuni 12 kuud kestvates jätkuuringutes. Kuus nädalat kestvas uuringus võrreldi oma vehiiklis tafluprosti silmsisest rõhku langetavat toimet kui seda kasutati lisaravimina timoloolile. Võrreldes baasväärtusega (mida mõõdeti pärast 4-nädalast sissejuhatavat perioodi timolooliga), oli täiendav silmsisest rõhku langetav toime 5 kuni 6 mmHg timolooli-tafluprosti rühmas ja 3 kuni 4 mmHg timolooli-vehiikli rühmas. Tafluprosti säilitusainetega ja säilitusaineteta ravimvormid näitasid sarnast, rohkem kui 5 mmHg silmsisest rõhku langetavat toimet väikeses, 4-nädalase raviperioodiga ristuvast uuringus. Lisaks jäi USA-s läbiviidud kolmekuulises uuringus, kus võrreldi tafluprosti säilitusaineteta ravimvormi säilitusaineteta timolooli ravimvormiga, tafluprosti silmsisest rõhku langetav toime erinevatel ajahetkedel vahemikku 6,2 ja 7,4 mmHg, samas kui timolooliga saadud tulemused varieerusid vahemikus 5,3 ja 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Üks kord ööpäevas ühe tilga üheannuselises konteineris säilitusaineteta 0,0015% tafluprosti silmatilkade manustamise järel mõlemasse silma 8 päeva vältel olid tafluprosti happe plasmakontsentratsioonid madalad ja profiilid olid 1. ja 8. päeval sarnased. Plasmakontsentratsiooni kõrgpunkt saavutati 10 minutit pärast annustamist ja langes allapoole kvantitatiivse määratavuse piiri (10 pikogrammi/ml) vähem kui üks tund pärast annustamist. Keskmised C_{max} (26,2 ja 26,6 pikogrammi/ml) ja AUC_{0-last} (394,3 ja 431,9 pikogrammi*min/ml) väärtused olid 1. ja 8. päeval sarnased, mis näitas, et ravimi tasakaalukontsentratsioon saavutati esimese annustamisnädala jooksul. Säilitusainetega ja säilitusaineteta preparaadi süsteemse biosaadavuse vahel ei leitud mingit statistiliselt olulist vahet.

Uuring küülikutega näitas, et tafluprosti absorbeerumine vesivedelikku oli võrreldav pärast säilitusaineteta või säilitusainetega 0,0015%-lise tafluprosti oftalmilise lahuse ühekordset manustamist silma.

Jaotumine

Ahvidel ei ilmnenud radioaktiivse markeriga tafluprosti spetsiifilist jaotust vikerkesta-tsiliaarkehasse ega silma soonkesta, sh võrkkesta pigmentepiteeli, mis vihib madalale afiinsusele melaniinpigmenti suhtes. Rottidega tehtud kogu keha autoradiograafilises uuringus täheldati radioaktiivsuse kõrgeimat kontsentratsiooni sarvkestas, millele järgnesid silmalaud, skleera ja vikerkest. Silmavälistes piirkondades jaotus radioaktiivsus pisarakanalisse, suulakke, söögitorusse ja seedetrakti, neerudesse, maksa, sapipõide ja kusepõide.

Tafluprosti happe *in vitro* seondumine inimese seerumi albumiiniga oli 99% tafluprosti happe kontsentratsioonil 500 ng/ml.

Biotransformatsioon

Tafluprosti *in vitro* testitud peamine metaboolne tee inimestel on selle hüdrolüüs farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks tafluprosti happeks, mida metaboliseerib edasi glükuronidatsioon või beeta-oksüdatsioon. Farmakoloogiliselt inaktiivsed beeta-oksüdatsiooni saadused, 1,2-dinor- ja 1,2,3,4-tetranortafluprosti happed võidakse glükuroniseerida või hüdroksüleerida. Tsütokroomi P450 (CYP) ensüümisüsteem ei ole seotud tafluprosti happe metabolismiga. Küülikute sarvkestakoe ja puhastatud ensüümidega tehtud uuringu põhjal on karboksüülesteras peamine esteraas, mis tingib estri hüdrolüüsi tafluprosti happeks. Hüdrolüüsi võib mõjutada ka butüülkoliinesteraas, kuid mitte atsetüülkoliinesteraas.

Eritumine

Pärast ³H-tafluprosti (0,005% oftalmiline lahus; 5 mikrolitrit silma kohta) manustamist rottidele 21 päeva vältel üks kord ööpäevas mõlemasse silma eritus ligikaudu 87% radioaktiivsest koguanusest ekskreetidesse. Uriini eritunud koguanuse osakaal oli ligikaudu 27...38% ja ligikaudu 44...58% annusest eritus väljaheidetes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, süsteemse kardiovaskulaarse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele. Nagu teistegi PGF₂ agonistide puhul, avaldas tafluproost ahvidel, kellele manustati korduvalt paikset silma tafluprosti, pöördumatuid toimeid vikerkesta pigmentatsioonile ja põhjustas pöörduvat palpebraalse fissuuri laienemist.

Rottide ja küülikute emaka kontraktsioonide suurenemist on täheldatud *in vitro* uuringus, kus tafluprosti happe kontsentratsioonid ületasid maksimaalset tafluprosti happe kontsentratsiooni vereplasmas inimestel vastavalt 4- kuni 40-kordselt. Tafluprosti uterotoonilist toimet ei ole inimese emaka preparaatides uuritud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid tehti rottidel ja küülikutel intravenoosse manustamisega. Rottidel ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele või loote varajasele arengule süsteemse ekspositsiooniga, mis ületas maksimaalset kliinilist annust rohkem kui 12 000 korda C_{max} põhjal või rohkem kui 2200 korda AUC põhjal.

Konventsionaalsetes embrüo-loote arengu uuringutes põhjustas tafluproost loote kehakaalu vähenemist ja implantatsioonijärgsete kaotuste sagenemist. Tafluproost põhjustas rottide skeleti arenguhälvete sagenemist ja küülikute kolju, aju ja lülisamba väärarengute sagenemist. Küülikutega teostatud uuringus olid tafluprosti plasma ja selle metaboliitide sisaldus veres allpool kvantitatiivse määratavuse piiri.

Rottide pre- ja postnataalses uuringus, milles tafluprosti annus ületas kliinilise annuse rohkem kui 20-kordselt, täheldati vastündinute suremuse suurenemist ja järglaste vähenenud kehakaalu ning kõrvaleta avanemise edasilükkumist.

Radioaktiivse markeriga märgitud tafluprosti kasutatavates uuringutes rottidega leiti, et ligikaudu 0,1% paikset manustatud annusest eritus piima. Kuna aktiivse metaboliidi (tafluprosti happe) poolväärtusaeg plasmas on väga lühike (inimesel 30 minuti möödudes mitte enam mõõdetav), siis suurem osa radioaktiivsusest on tingitud metaboliitide olemasolust, millel on vähe või üldse mitte farmakoloogilist aktiivsust. Lähtuvalt ravimi metaboliseerimisest ja naturaalistest prostaglandiinidest võib eeldada, et suukaudne biosaadavus on väga madal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumedetaat
Polüsorbaat-80
Vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast fooliumkoti esmast avamist: 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Pärast fooliumkoti avamist

- hoida üheannuselised konteinerid originaalfooliumkotis;
- hoida temperatuuril kuni 25°C;
- avatud üheannuseline konteiner ülejäänud lahusega kohe pärast kasutamist ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fooliumkotti pakitud madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) üheannuselised konteinerid. Iga üheannuseline konteiner on täidetud mahuni 0,3 ml ja igas fooliumkotis on 10 konteinerit.

Saadaval on järgmised pakendid: 30 x 0,3 ml-st üheannuselist konteinerit ja 90 x 0,3 ml-st üheannuselist konteinerit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

630509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.04.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2020