

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20180222

Разрешение №

BG/МА/МР-49274

Издание №

09-01-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тафлотан 15 микрограма/ml капки за очи, разтвор
Taflotan 15 micrograms/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml капки за очи, разтвор, съдържа 15 микрограма тафлупрост (tafluprost).
Една капка съдържа около 0,45 микрограма тафлупрост

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор (капки за очи)

Бистър, безцветен разтвор, свободен от видими частици с рН 5,5 - 6,7 и осмолалитет 260 – 300 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при откритоъгълна глаукома и очна хипертензия.

Като монотерапия при пациенти:

- които биха имали полза от капки за очи без консерванти
- недостатъчно повлияващи се от първоначалното лечение
- проявяващи непоносимост към първоначалното лечение или намиращи се в състояние, при което първоначалното лечение е противопоказано.

Като допълнение при лечение с бета блокери.

Тафлотан е показан при възрастни ≥ 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една капка Тафлотан в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно вечер.

Да не се прилага по-често от веднъж дневно, тъй като по-честото приложение може да отслаби ефекта на понижаване на вътреочното налягане.

Употреба при пациенти в старческа възраст:

Не се налага промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тафлупрост при деца под 18 годишна възраст не са установени. Няма налични данни.



Употреба при бъбречна/чернодробна недостатъчност:

Тафлупрост не е проучен при пациенти с бъбречна/чернодробна недостатъчност и затова трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Начин на приложение

Пациентите трябва да бъдат информирани за правилното боравене с бутилката. Когато се използва за първи път, преди да се постави капка в окото, пациентът трябва първоначално да упражнява употребата на бутилката, изстисквайки бавно една капка извън окото. Пациентът трябва да се упражнява, докато бъде уверен, че ще поставя една капка. В противен случай може да е по-подходяща алтернативата на същия лекарствен продукт в единични дози.

За да се предотврати потенциално замърсяване на разтвора, пациентите не трябва да докосват клепачите, областите около очите или други повърхности с апликаторния връх на бутилката. Остатъчната течност, която остава в капкомера след прилагане на капките за очи, трябва незабавно да се отстрани чрез разклащане на бутилката веднъж надолу. Върхът на капкомера не трябва да се докосва или избърсва.

За да се намали рискът от потъмняване на кожата на клепача, пациентите трябва да избърсват излишния разтвор от кожата. Както при всички други капки за очи, се препоръчва затваряне на носово-слъзния канал или нежно затваряне на клепача след прилагане. Това може да намали системната абсорбция на лекарствени продукти, прилагани през окото.

Ще има остатъчен обем приблизително 1 ml, който не може да бъде дозиран. Пациентът не трябва да се опитва да изпразни бутилката.

Ако се използва повече от един локален офталмологичен лекарствен продукт, всеки един трябва да се прилага с поне 5 минути разлика.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество тафлупрост или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможност от растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепача и повишена пигментация на ириса. Някои от тези промени могат да бъдат постоянни и могат да доведат до разлики във външния вид на двете очи, когато само едното око е лекувано.

Промяната в пигментацията на ириса настъпва бавно и може да не е забележима преди да изминат няколко месеца. Промяната в цвета на окото се наблюдава предимно при пациенти с ириси със смесени цветове, например синьо-кафяв, сиво-кафяв, жълто-кафяв и зелено-кафяв. Рискът от доживотна разлика в цвета на очите в случаи на лечение на едното око е очевиден.

Съществува потенциал за поява на окосмяване на места, където тафлупрост разтвор влиза многократно в контакт с повърхността на кожата.

Няма опит с тафлупрост при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома. Има ограничени наблюдения на тафлупрост при пациенти с афакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Препоръчва се тафлупрост да се прилага с внимание при пациенти с афакия, псевдофацични пациенти с разкъсана задна лещна капсула или с имплантирани преднокамерни лещи или при пациенти с известни рискови фактори за кистозен макулен оток или ирит/увейт.



Няма наличен опит от терапия при пациенти с тежка астма. Поради това тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват взаимодействия с други лекарства при хора, тъй като концентрациите на тафлупрост в организма са изключително ниски след приложение в очите. По тази причина не са извършвани проучвания с тафлупрост за специфични взаимодействия с други лекарствени продукти.

В клинични проучвания тафлупрост е прилаган едновременно с тимолол без доказателства за взаимодействие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал/контрацепция

Тафлотан не трябва да се използва при жени в детородна възраст, които има вероятност да забременеят, освен ако са взети адекватни контрацептивни мерки (вж. точка 5.3).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тафлупрост при бременни жени.

Тафлупрост може да окаже вредно фармакологично въздействие върху бременността, и/или фетуса/новороденото дете. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. 5.3). По тази причина, Тафлотан не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост (в случай че няма други възможности за лечение).

Кърмене

Не е ясно дали тафлупрост или неговите метаболити се отделят в майчиното мляко при хора. Проучване при плъхове е показало отделяне на тафлупрост и/или неговите метаболити в майчиното мляко след локално приложение (вж. точка 5.3). По тази причина, тафлупрост не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Способността за размножаване и фертилитетът при мъжки и женски плъхове не се засягат от дози тафлупрост до 100 µg/kg/ден, прилагани интравенозно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

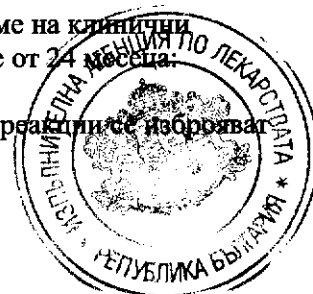
Тафлупрост не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Както при всяко лечение на очите, ако при поставяне се появи краткотрайно замъгляване на погледа пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания, над 1400 пациента са лекувани с тафлупрост с консерванти, както като монотерапия така и като съпътстваща терапия към тимолол 0,5 %. Най-често докладваната нежелана реакция, свързана с лечението, е очна хиперемия. Тя настъпва при приблизително 13 % от пациентите, участващи в клиничните проучвания с тафлупрост с консерванти в Европа и САЩ. В повечето случаи е била лека и е довела до спиране на лечението при средно 0,4 % от пациентите, участващи в основните проучвания. В 3-месечно, фаза III, проучване в САЩ, сравняващо състав на тафлупрост без консерванти със състав на тимолол без консерванти, очна хиперемия се среща при 4,1 % (13/320) от пациентите, лекувани с тафлупрост.

Следните нежелани реакции, свързани с лечението, са докладвани по време на клинични изпитвания с тафлупрост в Европа и САЩ след максимално продължение от 24 месеца:

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота.



Нарушения на нервната система

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): главоболие

Нарушения на очите

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): сърбеж в очите, възпаление на очите, болка в очите, конюнктивална/очна хиперемия, изменения в миглите (увеличена дължина, дебелина и брой), сухота в окото, усещане за чуждо тяло в окото, промяна в цвета на миглите, еритема на клепача, повърхностен точковиден кератит (ПТК), фотофобия, повишено съзхоотделяне, замъглено зрение, намалена зрителна острота и повишена пигментация на ириса.

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): блефарна пигментация, оток на клепача, астинопия, оток на конюнктивата, секреция от окото, блефарит, наличие на клетки в течността на предната камера, очен дискомфорт, положителен Тиндал в предната камера, конюнктивална пигментация, конюнктивални фоликули, алергичен конюнктивит и аномално усещане в окото.

С неизвестна честота (не може да бъде определена въз основа на наличните данни): ирит/увеит, задълбочена клепачна гънка, оток на макулата/ кистоиден оток на макулата.

Много рядко са докладвани случаи на калцификация на роговицата във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати при някои пациенти с увредена роговица.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота (не може да бъде определена въз основа на наличните данни): обостряне на астма, диспнея.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): хипертрихоза на клепача

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането е малко вероятно да настъпи след прилагане в окото.

Лечението при предозиране следва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни продукти и миотици, аналози на простагландин

АТС код: S01EE05



Механизъм на действие

Тафлупрост е флуориран аналог на простагландин F_{2α}. Тафлупрост киселина, биологично активният метаболит на тафлупрост, е много мощен и селективен антагонист на човешкия простаноид FP рецептор. Тафлупрост киселина има 12 пъти по-висок афинитет за FP рецептора отколкото латанопрост. Фармакодинамичните проучвания при маймуни показват, че тафлупрост намалява вътреочното налягане като увеличава оттичането на вътреочната течност през увеосклералните пътища.

Фармакодинамични ефекти

Експериментите при маймуни с нормално и повишено очно налягане показват, че тафлупрост е ефективен за намаляване на ВОН. В проучването, изследващо ефекта на намаляване на ВОН от метаболитите на тафлупрост, само тафлупрост киселината намалява ВОН значително.

Когато зайци са лекувани 4 седмици с тафлупрост 0,0015 % офталмологичен разтвор веднъж дневно, кръвният поток към предната част на зрителния нерв, измерен с лазерен флоуграф, на дни 14 и 28 е значително повишен (15%) в сравнение с основното ниво.

Клинична ефикасност

Намалението на вътреочното налягане започва между 2 и 4 часа след първоначалното прилагане и максималният ефект се постига на около 12 час след накапването. Ефекта продължава поне 24 часа. Основните изследвания със състав, съдържащ тафлупрост и консервант бензалкониев хлорид, са демонстрирали, че тафлупрост е ефективен като монотерапия и има допълнителен ефект, когато се прилага като съпътстваща терапия към тимолол. В 6-месечно проучване тафлупрост показва значителен ефект на понижаване на ВОН с 6 до 8 mmHg в различни моменти през деня в сравнение със 7 до 9 mmHg при латанопрост. Във второто 6-месечно клинично проучване, тафлупрост намалява ВОН с 5 до 7 mmHg в сравнение с 4 до 6 mmHg при тимолол. Ефектът на намаляване на ВОН на тафлупрост се поддържа в продължението на тези проучвания до 12 месеца. В 6-седмично проучване ефектът на намаляване на ВОН от тафлупрост е сравнен със своя носител, когато се използва в допълнение към тимолол. В сравнение с основните стойности (измерени след 4-седмично лечение с тимолол), допълнителните ефекти на намаляване на ВОН са 5 до 6 mmHg в групата тимолол-тафлупрост и 3 до 4 mmHg в групата тимолол-преносител. Тафлупрост с и без консерванти показва сходен ефект на намаляване на ВОН с над 5 mmHg в малко кръстосано проучване с 4-седмичен период на лечение. Освен това в 3-месечно, проучване в САЩ, сравняващо състав на тафлупрост без консерванти със състав на тимолол без консерванти, ефектът на тафлупрост при намаляване на ВОН е между 6,2 и 7,4 mmHg в различни моменти, докато този на тимолол варира между 5,3 и 7,5 mmHg

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След очно приложение веднъж дневно на една капка от капки за очи с тафлупрост 0,0015 % без консерванти на двете очи за 8 дни, плазмените концентрации на тафлупрост киселина са ниски и имат подобни профили на дни 1 и 8. Плазмените концентрации достигат пик на десетата минута след прилагане на дозата и спадат под най-ниската граница за откриване (10 pg/ml) преди изминаване на един час от прилагането на дозата. Средните стойности за C_{max} (26.2 и 26.6 pg/ml) и AUC_{0-last} (394.3 и 431.9 pg*min/ml) са сходни през дни 1 и 8, показващи, че е достигната стабилна концентрация на лекарството през първата седмица на очното приложение. Не са открити статистически значими разлики в системната бионаличност между съставите с и без консерванти.

В проучване със зайци, абсорбцията на тафлупрост във вътреочната течност е сравнима след единично накапване в очите на офталмологичен разтвор на тафлупрост 0,0015 % с или без консерванти.

Разпределение



При маймуни, няма специфично разпределение на радиомаркиран тафлупрост в ириса и ресничестото тяло или хориоидеята включително пигментния епител на ретината, което предполага нисък афинитет към меланина. В проучване с авто-рентгенография на цялото тяло при плъхове най-високата концентрация на радиоактивност е наблюдавана в роговицата, пониска в клепачите, склерата и ириса. Извън окото радиоактивността се разпространява в слъзния апарат, небцето, хранопровода и стомашно-чревния тракт, бъбреците, черния дроб, жлъчния и пикочния мехур.

Свързването на тафлупрост киселина с човешки серумен албумин *in vitro* е 99% при 500 ng/ml тафлупрост киселина.

Биотрансформация

Главният метаболитен път на тафлупрост при хора, изследван *in vitro*, е хидролизата на фармакологично активния метаболит, тафлупрост киселина, който се подлага на последваща глюкуронизация или бета-окисление. Продуктите от бета-окислението 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор тафлупрост киселини, които са фармакологично неактивни, могат да бъдат глюкуронирани или хидроксилирани. Ензимната система на Цитохром Р450 (СYP) не е включена в метаболизма на тафлупрост киселина. Въз основа на проучването на роговичната тъкан при зайци и с пречистени ензими основната естераза, отговорна за естерната хидролиза до тафлупрост киселина е карбоксилестераза. Бутилхолинестеразата, но не и ацетилхолинестеразата, може да допринесе за хидролизата.

Елиминиране

След прием на ³H-тафлупрост (0,005 % офталмологичен разтвор; 5 µl/око) един път на ден за 21 дни в двете очи при плъхове приблизително 87 % от общата радиоактивна доза се открива в отпадните продукти от обмяната на веществата. Процентът обща доза, екскретирана в урината, е приблизително 27-38% и приблизително 44-58% от дозата, екскретирана във фекалиите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Както и при други PGF2 агонисти, многократното очно прилагане на тафлупрост при маймуни създава необратими ефекти върху пигментацията на ириса и обратимо уголемяване на клепачната цепка.

Повишено съкращение на мускулите на матката на плъх и заек се наблюдава *in vitro* при концентрации на тафлупрост киселина превишаващи 4 до 40 пъти, съответно максималните плазмени концентрации на тафлупрост киселина при хората. Утеротоничната активност на тафлупрост не е изследвана при препарати от човешка матка.

Проведено е проучване за репродуктивната токсичност при плъх и заек с интравенозно приложение. При плъхове не се наблюдават нежелани лекарствени реакции върху плодовитостта или ранното развитие на ембрионите при излагане на организма на над 12 000 пъти максималното клинично излагане въз основа на C_{max} или повече от 2200 пъти въз основа на AUC.

В конвенционалните проучвания за ембрио-фетално развитие, тафлупрост причинява намаляване на теглата на зародишите и увеличава загубите след имплантация. Тафлупрост увеличава разпространението на скелетни аномалии при плъхове както и разпространението на черепни, мозъчни и гръбначни малформации при зайци. В проучването със зайци, плазмените нива на тафлупрост и неговите метаболити са под нивата за количествено определяне.

В проучването за пре- и постнаталното развитие при плъхове, се наблюдава увеличаване смъртност на новородените, понижено тегло при раждане и забавено разтваряне на ушната мида при потомството при дози тафлупрост повече от 20 пъти спрямо клиничната доза.



Експериментите при плъхове с радиомаркиран тафлупрост показват, че около 0,1% от локално приложените дози в очите преминават в млякото. Тъй като полуживотът на активния метаболит (тафлупрост киселина) в плазмата е много къс (не се открива след 30 минути при хора) повечето от радиоактивността вероятно представя метаболити с ниска или без фармакологична активност. Въз основа на метаболизма на лекарството и природните простагландини, оралната бионаличност се очаква да е много ниска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерин

Натриев дихидрогенен фосфат дихидрат

Динатриев едетат

Полисорбат 80

Хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид (за коригиране на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

След първото отваряне на бутилката: 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) Да не се замразява.

След отваряне: Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната картонена кутия за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни с ниска плътност полиетиленови (LDPE) бутилки с бял Aptar OSD (полиетилен, полипропилен, цикличен кополимер на олефина) със синя полиетиленова капачка, опаковани в PET покрито алуминиево/полиетиленово фолиево пликче. Всяка бутилка е с обем от 3 ml.

Налични са следните размери на опаковките: картонени кутии съдържащи 1 или 3 бутилки от 3 ml всяка опакована в пликче.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваното количество лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Santen Oy

Niittyhaankatu 20



33720 Tampere
Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20180222

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 август 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2019

