

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Taflotan 15 micrograms/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του διαλύματος περιέχει 15 micrograms ταφλουπρόστης.  
Μία σταγόνα περιέχει περίπου 0,45 micrograms ταφλουπρόστης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Ένα ml διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 1,2 mg φωσφορικών αλάτων και μία σταγόνα περιέχει περίπου 0,04 mg φωσφορικών αλάτων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα (οφθαλμικές σταγόνες).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο από ορατά σωματίδια με pH μεταξύ 5,5 και 6,7 και με ωσμωτικότητα 260-300 mOsmol/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και οφθαλμική υπέρταση.

Ως μονοθεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι:

- θα μπορούσαν να ωφεληθούν από οφθαλμικές σταγόνες χωρίς συντηρητικά
- αποκρίνονται ανεπαρκώς σε θεραπεία πρώτης γραμμής
- δεν ανέχονται ή για τους οποίους αντενδείκνυται θεραπεία πρώτης γραμμής.

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε βήτα αναστολείς.

Το Taflotan ενδείκνυται σε ενήλικες  $\geq 18$  ετών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μία σταγόνα Taflotan στο θόλο του επιπεφυκότα του(ων) προσβεβλημένου(ων) οφθαλμού(ών), μία φορά ημερησίως, το βράδυ.

Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μία φορά ημερησίως δόση καθώς η συχνότερη χορήγηση μπορεί να περιορίσει το βαθμό μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης.

#### *Χρήση σε ηλικιωμένους:*

Δεν είναι απαραίτητη τροποποίηση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ταφλουπρόστης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

*Χρήση σε νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία:*

Η ταφλουπρόστη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το σωστό χειρισμό της φιάλης. Όταν χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, πριν από την ενστάλαξη της σταγόνας στο μάτι, ο ασθενής θα πρέπει πρώτα απ' όλα να εξασκηθεί στη χρήση της φιάλης πιέζοντάς την αργά για να ελευθερώσει μία σταγόνα μακριά από το μάτι. Ο ασθενής θα πρέπει να εξασκηθεί μέχρι να είναι σίγουρος ότι θα ενσταλάξει μία σταγόνα τη φορά. Διαφορετικά, η εναλλακτική χρήση του ίδιου φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς συντηρητικό σε περιέκτες μιας δόσης μπορεί να είναι καταλληλότερη.

Για να αποφευχθεί πιθανή μόλυνση του διαλύματος, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αγγίζουν τα βλέφαρά τους, τις γύρω περιοχές ή άλλες επιφάνειες με το σταγονομετρικό ρύγχος της φιάλης. Το υπόλοιπο υγρό που παραμένει στην άκρη του σταγονομετρικού ρύγχους μετά την εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων πρέπει αμέσως να αφαιρείται αναταράσσοντας τη φιάλη μία φορά προς τα κάτω. Το σταγονομετρικό ρύγχος δεν πρέπει να αγγίζεται ή να σκουπίζεται.

Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σκούρου χρώματος στο δέρμα των βλεφάρων οι ασθενείς θα πρέπει να σκουπίζουν οποιοδήποτε επιπλέον διάλυμα από το δέρμα. Όπως με οποιοδήποτε άλλες οφθαλμικές σταγόνες, συνιστάται το κλείσιμο του ρινοδακρυϊκού πόρου ή το ήπιο κλείσιμο του βλεφάρου μετά τη χορήγηση. Αυτό μπορεί να μειώσει τη συστηματική απορρόφηση των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μέσω της οφθαλμικής οδού.

Θα υπάρχει ένας υπολειπόμενος όγκος περίπου 1 ml που δεν μπορεί να χορηγηθεί. Ο ασθενής δεν πρέπει να προσπαθήσει να αδειάσει τη φιάλη.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει το καθένα να χορηγείται ξεχωριστά, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 λεπτών.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα ανάπτυξης των βλεφαρίδων, της εμφάνισης σκούρου χρώματος στο δέρμα των βλεφάρων και της υπέρχρωσης της ίριδας. Κάποιες από αυτές τις αλλαγές μπορεί να είναι μόνιμες, και μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορές στην εμφάνιση μεταξύ των οφθαλμών όταν χορηγείται θεραπεία μόνο στον ένα οφθαλμό.

Η μεταβολή στη χρώση της ίριδας παρουσιάζεται αργά και μπορεί να μην είναι εμφανής για αρκετούς μήνες. Η αλλαγή στο χρώμα των οφθαλμών παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτού χρώματος, π.χ., μπλε-καστανή, γκρι-καστανή, κίτρινη-καστανή και πράσινη-καστανή. Ο κίνδυνος ισόβιας ετεροχρωμίας μεταξύ των οφθαλμών σε περιπτώσεις χρήσης στον ένα οφθαλμό είναι προφανής.

Υπάρχει το ενδεχόμενο ανάπτυξης τριχοφυΐας σε περιοχές όπου το διάλυμα ταφλουπρόστης έρχεται επανειλημμένα σε επαφή με την επιφάνεια του δέρματος.

Δεν υπάρχει εμπειρία με την ταφλουπρόστη σε νεοαγγειακό, κλειστής γωνίας, στενής γωνίας ή συγγενές γλαύκωμα. Υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με την ταφλουπρόστη σε αφακικούς ασθενείς και σε μελαγχρωματικό ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση ταφλουπρόστης σε αφακικούς ασθενείς, ψευδοφακικούς ασθενείς με ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή φακούς πρόσθιου θαλάμου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας ή ιριδίτιδα/ραγοειδίτιδα.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Ως εκ τούτου, τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση στους ανθρώπους, δεδομένου ότι οι συστημακές συγκεντρώσεις της ταφλουπρόστης είναι ιδιαίτερα χαμηλές μετά τη χορήγηση οφθαλμικής δόσης. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης της ταφλουπρόστης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε κλινικές μελέτες, η ταφλουπρόστη χρησιμοποιήθηκε σε συγχορήγηση με τιμολόλη χωρίς ενδείξεις αλληλεπίδρασης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Το Taflotan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/ αναπαραγωγικής δυνατότητας, εκτός εάν λαμβάνονται επαρκή μέτρα αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση ταφλουπρόστης σε έγκυες γυναίκες.

Η ταφλουπρόστη μπορεί να έχει επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και/ή στο έμβryo/νεογνό. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επομένως, το Taflotan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο (στην περίπτωση που δεν διατίθενται άλλες θεραπευτικές επιλογές).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ταφλουπρόστη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Μια μελέτη σε αρουραίους κατέδειξε έκκριση της ταφλουπρόστης και/ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα μετά από τοπική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επομένως, η ταφλουπρόστη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

##### Γονιμότητα

Σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους, η πραγματοποίηση του ζευγαρώματος και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε από ενδοφλέβια χορηγούμενη ταφλουπρόστη σε δόσεις έως 100 μg/kg/ημερησίως.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η ταφλουπρόστη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν παρουσιαστεί παροδική θολή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι να έχει διαυγή όραση πριν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες, περισσότεροι από 1.400 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ταφλουπρόστη με συντηρητικό είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία με τιμολόλη 0,5 %. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία ήταν η οφθαλμική υπεραϊμία. Παρουσιάστηκε περίπου στο 13 % των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες με ταφλουπρόστη με συντηρητικό σε Ευρώπη και ΗΠΑ. Ήταν ήπια στις περισσότερες περιπτώσεις και οδήγησε σε διακοπή κατά μέσο όρο το 0,4 % των ασθενών που συμμετείχαν στις κεντρικές μελέτες. Σε μία μελέτη 3-μηνών, φάσης III στις ΗΠΑ που έγινε σύγκριση της φαρμακοτεχνικής μορφής ταφλουπρόστης χωρίς συντηρητικό με τη φαρμακοτεχνική μορφή τιμολόλης χωρίς συντηρητικό,

παρουσιάστηκε οφθαλμική υπεραιμία στο 4,1% (13/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ταφλουπρόστη.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με ταφλουπρόστη σε Ευρώπη και ΗΠΑ μετά από μέγιστη παρακολούθηση 24 μηνών:

Εντός κάθε ομαδοποιημένης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μείωσης της συχνότητας.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ): κεφαλαλγία.

#### Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ): κνησμός του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, υπεραιμία του επιπεφυκότα/οφθαλμού, μεταβολές στις βλεφαρίδες (αυξημένο μήκος, πάχος και αριθμός βλεφαρίδων), ξηροφθαλμία, αίσθηση ξένου σώματος στους οφθαλμούς, αποχρωματισμός βλεφαρίδων, ερύθημα του βλεφάρου, επιφανειακή στικτή κερατίτιδα (SPK), φωτοφοβία, αυξημένη δακρύρροια, θαμπή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα και αυξημένη χρώση της ίριδας.

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ): μελάγχρωση του βλεφάρου, οίδημα βλεφάρου, ασθenoπία, οίδημα του επιπεφυκότα, οφθαλμικό έκκριμα, βλεφαρίτιδα, κύτταρα πρόσθιου θαλάμου, δυσφορία του οφθαλμού, παρουσία πρωτεϊνών στον πρόσθιο θάλαμο, χρώση του επιπεφυκότα, θυλάκια του επιπεφυκότα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα και μη φυσιολογική αίσθηση στον οφθαλμό.

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, εμβάθυνση της αύλακας του βλεφάρου, οίδημα της ωχράς κηλίδας/κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς σε συσχέτισμό με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν φωσφορικές ενώσεις σε μερικούς ασθενείς με σημαντική βλάβη του κερατοειδούς.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): επιδείνωση του άσθματος, δύσπνοια.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ): υπερτρίχωση του βλεφάρου

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

*ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ*

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-155 62 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

*ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ*

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649,  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία είναι απίθανο να συμβεί μετά από οφθαλμική χορήγηση. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά, ανάλογα προσταγλανδίνης

Κωδικός ATC: S01EE05

#### Μηχανισμός δράσης

Η ταφλουπρόστη είναι φθοριωμένο ανάλογο προσταγλανδίνης F<sub>2a</sub>. Το οξύ ταφλουπρόστης, ο βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της ταφλουπρόστης, είναι ιδιαίτερα ισχυρός και επιλεκτικός αγωνιστής του ανθρώπινου υποδοχέα προστανοειδών FP. Το οξύ ταφλουπρόστης έχει 12 φορές υψηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα FP σε σχέση με τη λατανοπρόστη. Μελέτες φαρμακοδυναμικής σε πιθήκους καταδεικνύουν ότι η ταφλουπρόστη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας τη ραγοειδοσκληρική εκροή του υδατοειδούς υγρού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πειράματα σε πιθήκους με φυσιολογική οφθαλμική πίεση και με οφθαλμική υπέρταση έδειξαν ότι η ταφλουπρόστη είναι αποτελεσματικό συστατικό που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ). Κατά την μελέτη διερεύνησης της επίδρασης μείωσης της ΕΟΠ των μεταβολιτών της ταφλουπρόστης, μόνο το οξύ της ταφλουπρόστης μείωσε σημαντικά την ΕΟΠ.

Όταν κουνέλια έλαβαν θεραπεία για 4 εβδομάδες με ένα οφθαλμικό διάλυμα ταφλουπρόστης 0,0015 % μία φορά ημερησίως, η αιματική ροή στην κεφαλή του οπτικού νεύρου αυξήθηκε σημαντικά (15 %) σε σύγκριση με την αρχική τιμή, όταν μετρήθηκε μέσω της καταγραφής ροής κοκκίδωσης laser κατά τις ημέρες 14 και 28.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μείωση στην ενδοφθάλμια πίεση αρχίζει μεταξύ 2 και 4 ωρών μετά την πρώτη χορήγηση και επιτυγχάνεται μέγιστο αποτέλεσμα περίπου 12 ώρες μετά την ενστάλαξη. Η διάρκεια της δράσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Κεντρικές μελέτες με σκεύασμα ταφλουπρόστης το οποίο περιείχε το συντηρητικό χλωριούχο βενζαλκόνιο κατέδειξαν ότι η ταφλουπρόστη είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία και έχει αθροιστική δράση όταν χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία με τιμολόλη. Σε μία μελέτη 6 μηνών, η ταφλουπρόστη παρουσίασε σημαντική επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ των 6 έως 8 mmHg σε διαφορετικά χρονικά σημεία της ημέρας σε σύγκριση με 7 έως 9 mmHg με λατανοπρόστη. Σε μία δεύτερη κλινική μελέτη 6 μηνών, η ταφλουπρόστη μείωσε την ΕΟΠ κατά 5 έως 7 mmHg σε σύγκριση με 4 έως 6 mmHg με τιμολόλη. Η επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ της ταφλουπρόστης διατηρήθηκε στην επέκταση αυτών των μελετών έως 12 μήνες. Σε μία μελέτη 6 εβδομάδων, η επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ της ταφλουπρόστης συγκρίθηκε με τον φορέα της όταν χρησιμοποιήθηκε συμπληρωματικά με τιμολόλη. Σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (οι οποίες μετρήθηκαν μετά από 4 εβδομάδων χορήγηση τιμολόλης), τα πρόσθετα αποτελέσματα της επίδρασης στη μείωση της ΕΟΠ ήταν 5 έως 6 mmHg στην ομάδα τιμολόλης-ταφλουπρόστης και 3 έως 4 mmHg στην ομάδα τιμολόλης-φορέα. Τα σκευάσματα ταφλουπρόστης με και χωρίς συντηρητικό έδειξαν παρόμοιο αποτέλεσμα στην επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ πλέον των 5 mmHg σε μία μικρή μελέτη διασταυρούμενου σχεδιασμού με περίοδο θεραπείας 4 εβδομάδων. Επιπλέον, σε μία μελέτη, 3-μηνών στις ΗΠΑ, σύγκρισης της φαρμακοτεχνικής μορφής ταφλουπρόστης χωρίς συντηρητικό με την φαρμακοτεχνική μορφή τιμολόλης χωρίς συντηρητικό, η επίδραση στη μείωση της ΕΟΠ της

ταφλουπρόστης ήταν μεταξύ 6,2 και 7,4 mm Hg σε διαφορετικά χρονικά σημεία ενώ αυτή της τιμολόγης κυμαινόταν μεταξύ 5,3 και 7,5 mm Hg.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από μία φορά ημερησίως οφθαλμική χορήγηση μίας σταγόνας ταφλουπρόστης χωρίς συντηρητικό 0,0015% οφθαλμικών σταγόνων και στους δύο οφθαλμούς για 8 ημέρες, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του οξέος της ταφλουπρόστης ήταν χαμηλές και είχαν παρόμοια προφίλ τις ημέρες 1 και 8. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτεύχθηκαν στα 10 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης και μειώθηκαν κάτω από το κατώτερο όριο ανίχνευσης (10 pg/ml) σε λιγότερο από μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  (26,2 και 26,6 pg/ml) και  $AUC_{0-last}$  (394,3 και 431,9 pg\*min/ml) ήταν παρόμοιες τις ημέρες 1 και 8, καταδεικνύοντας ότι επιτεύχθηκε σταθερή συγκέντρωση φαρμάκου κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της οφθαλμικής χορήγησης δόσης. Δεν ταυτοποιήθηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ των σκευασμάτων με και χωρίς συντηρητικό.

Σε μελέτη με κουνέλια, η απορρόφηση ταφλουπρόστης στο υδατοειδές υγρό ήταν συγκρίσιμη μετά από μονή οφθαλμική ενστάλαξη οφθαλμικού διαλύματος ταφλουπρόστης 0,0015% με ή χωρίς συντηρητικό.

### Κατανομή

Σε πιθήκους, δεν παρουσιάστηκε σημαντική κατανομή ραδιοσημασμένης ταφλουπρόστης σε ίριδα-ακτινωτό σώμα ή χοριοειδή χιτώνα περιλαμβανομένου του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδή, η οποία υποδηλώνει μικρή συγγένεια για χρώση μελανίνης. Σε μελέτη αυτοραδιογραφίας όλου του σώματος σε αρουραίους, η υψηλότερη συγκέντρωση ραδιενέργειας παρατηρήθηκε στον κερατοειδή και ακολούθως στα βλέφαρα, στον σκληρό χιτώνα και στην ίριδα. Εκτός της περιοχής του οφθαλμού η ραδιενέργεια είχε κατανεμηθεί στο δακρυϊκό σύστημα, στην υπερώα, στον οισοφάγο και στο γαστρεντερικό σύστημα, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στη χοληδόχο κύστη και στην ουροδόχο κύστη.

Η δέσμευση του οξέος της ταφλουπρόστης με την ανθρώπινη αλβουμίνη του ορού *in vitro* ήταν 99 % σε 500 ng/ml οξέος ταφλουπρόστης.

### Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική οδός της ταφλουπρόστης σε ανθρώπους, η οποία εξετάστηκε *in vitro*, είναι η υδρόλυση στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, οξύ ταφλουπρόστης, που μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω γλυκουρονιδίωσης ή βήτα-οξειδωσης. Τα προϊόντα της βήτα-οξειδωσης, 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor οξέα ταφλουπρόστης, τα οποία είναι φαρμακολογικά ενεργά, μπορεί να είναι γλυκουρονιδιωμένα ή υδροξυλιωμένα. Το σύστημα ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν εμπλέκεται στον μεταβολισμό του οξέος της ταφλουπρόστης. Βάσει της μελέτης σε ιστό κερατοειδή κουνελιών και με κεκαθαμένα ένζυμα, η κύρια εστεράση που είναι υπεύθυνη για την υδρόλυση του εστερα σε οξύ της ταφλουπρόστης είναι η καρβοξυλική εστεράση. Η βουτυλοχολινική εστεράση όχι όμως η ακετυλοχολινική εστεράση μπορεί επίσης να συμβάλλει στην υδρόλυση.

### Αποβολή

Κατόπιν χορήγησης άπαξ ημερησίως  $^3\text{H}$ -ταφλουπρόστης (0,005 % οφθαλμικό διάλυμα, 5 μl/οφθαλμός) για 21 ημέρες και στους δύο οφθαλμούς σε αρουραίους, περίπου 87 % της συνολικής δόσης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στις απεκκρίσεις. Το ποσοστό της συνολικής δόσης που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν περίπου 27-38 % και περίπου 44-58 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, της συστηματικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Όπως με άλλους αγωνιστές PGF<sub>2</sub>, η τοπική οφθαλμική χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ταφλουπρόστης σε πιθήκους προκάλεσε

μη αναστρέψιμα αποτελέσματα στη χρώση της ίριδας και αναστρέψιμη μεγέθυνση της σχισμής των βλεφάρων.

Παρατηρήθηκε αυξημένη σύσπαση στη μήτρα αρουραίων και κουνελιών *in vitro* σε συγκεντρώσεις οξέος ταφλουπρόστης οι οποίες ξεπερνούσαν κατά 4 και 40 φορές, αντίστοιχα, τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του οξέος της ταφλουπρόστης στους ανθρώπους. Η μητροτονική δράση της ταφλουπρόστης δεν υποβλήθηκε σε μελέτη σε παρασκευάσματα μήτρας από ανθρώπους.

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια με ενδοφλέβια χορήγηση. Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα ή στην πρόωρη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε συστηματική έκθεση πάνω από 12.000 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση με βάση τη  $C_{max}$  ή μεγαλύτερη από 2.200 φορές με βάση την AUC.

Σε συμβατικές μελέτες έμβryo-εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ταφλουπρόστη προκάλεσε μειώσεις στο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και αυξήσεις στις αποβολές μετά την εμφύτευση. Η ταφλουπρόστη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών ανωμαλιών στους αρουραίους καθώς επίσης και τη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών σε κρανίο, εγκέφαλο και σπονδυλική στήλη στα κουνέλια. Στη μελέτη των κουνελιών, τα επίπεδα πλάσματος της ταφλουπρόστης και των μεταβολιτών της ήταν κάτω από το επίπεδο ποσοτικού προσδιορισμού.

Σε μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογέννητων, μειωμένο σωματικό βάρος και καθυστερημένη εκδίπλωση του πτερυγίου του ωτός στους απογόνους σε δόσεις ταφλουπρόστης μεγαλύτερες από 20 φορές την κλινική δόση.

Τα πειράματα σε αρουραίους με ραδιοσημασμένη ταφλουπρόστη κατέδειξαν ότι περίπου 0,1% της τοπικά εφαρμοσμένης δόσης στους οφθαλμούς μεταφέρθηκε στο γάλα. Δεδομένου ότι η ημίσεια ζωή του ενεργού μεταβολίτη (οξύ της ταφλουπρόστης) στο πλάσμα είναι πολύ βραχεία (μη ανιχνεύσιμη μετά από 30 λεπτά στους ανθρώπους), το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας πιθανόν αντιπροσώπευε μεταβολίτες με μικρή ή καθόλου φαρμακολογική δράση. Με βάση τον μεταβολισμό του φαρμάκου και των φυσικών προσταγλανδινών, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι πολύ μικρή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκερόλη  
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο  
Πολυσορβικό 80  
Υδροχλωρικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)  
Ενέσιμο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 28 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**



Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανείς φιάλες χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (LDPE) με λευκό Aptar OSD (συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης πολυαιθυλενίου, πολυπροπυλενίου) με μπλε πώμα πολυαιθυλενίου που συσκευάζονται σε θήκη αλουμινίου από επικαλυμμένο με PET αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο. Κάθε φιάλη έχει όγκο πλήρωσης 3 ml.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: κουτιά που περιλαμβάνουν 1 ή 3 φιάλες των 3 ml το καθένα συσκευασμένο σε θήκη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEE A.E.  
Οδός Τατοΐου,  
18ο ΧΛΜ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
146 71 Νέα Ερυθραία,  
Ελλάδα

#### **Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:**

LIFEPHARMA (Z.A.M.) LTD.  
Αγ. Νικολάου 8  
1055 Λευκωσία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 57248/02-06-2020  
Κύπρος: 022835

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 06-09-2018  
Κύπρος: 30-07-2018

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ελλάδα:  
Κύπρος: