

1. IME ZDRAVILA

SAFLUTAN 15 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina v enoodmernem vsebniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter kapljic za oko, raztopine, vsebuje 15 mikrogramov tafluprosta.

En enoodmerni vsebnik (0,3 ml) kapljic za oko, raztopine, vsebuje 4,5 mikrograma tafluprosta. Ena kapljica (približno 30 µl) vsebuje približno 0,45 mikrograma tafluprosta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina v enoodmernem vsebniku (kapljice za oko)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje zvišanega intraokularnega tlaka pri glavkomu z odprtim zakotjem in očesni hipertenziji.

Kot monoterapija za bolnike:

- ki bi jim koristile kapljice za oko brez konzervansa,
- ki se na zdravljenje prve izbire ne odzovejo dovolj,
- ki zdravljenja prve izbire ne prenašajo ali je pri njih kontraindicirano.

Kot dodatek zdravljenju z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta.

Zdravilo SAFLUTAN je indicirano za odrasle ≥ 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila SAFLUTAN v veznično vrečko prizadetega očesa enkrat na dan zvečer.

Zdravila se ne sme dajati več kot enkrat na dan, kajti pogostejša uporaba lahko zmanjša učinek na znižanje intraokularnega tlaka.

Samo za enkratno uporabo; en vsebnik zadošča za zdravljenje obeh oces. Vso neporabljeno raztopino je treba takoj po uporabi zavreči.

Uporaba pri starejših:

Starejšim bolnikom odmerka ni treba spremeniti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tafluprosta pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba pri okvari ledvic/jeter

Tafluprost ni bil raziskan pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter, zato ga je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Način uporabe

Da bi zmanjšali tveganje za potemnitev kože vek, morajo bolniki odvečno raztopino obrisati s kože. Tako kot pri vseh kapljicah za oko je po uporabi zdravila priporočljiva nazolakrimalna zapora ali nežno zaprtje očesa. To lahko zmanjša sistemsko absorpcijo zdravil za okularno uporabo.

V primeru uporabe več kot enega lokalnega očesnega zdravila mora med uporabo vsakega posameznega zdravila miniti vsaj 5 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino tafluprost ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo rasti trepalnic, potemnitve kože vek in povečanja pigmentacije šarenice. Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko povzročijo razliko v izgledu oči, če je zdravljeno le eno oko.

Spremenjena pigmentacija šarenice se pojavi počasi in je lahko več mesecev neopazna. Spremenjeno barvo očesa so opazili predvsem pri bolnikih s šarenico mešane barve, npr. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo. Tveganje za doživljenjsko heterokromijo med očesoma v primeru enostranske uporabe je nedvomno.

Na predelih, kjer raztopina tafluprosta večkrat pride v stik s površino kože, obstaja možnost, da se pojavi rast las.

S tafluprostom ni izkušenj pri neovaskularnem glavkomu, pri glavkomu z zaprtim ali ozkim zakotjem ali pri kongenitalnem glavkomu. S tafluprostom je le malo izkušenj pri bolnikih z afakijo in bolnikih s pigmentnim ali psevdooksfoliativnim glavkomom.

Previdnost je priporočljiva v primeru uporabe tafluprosta pri bolnikih z afakijo, pri bolnikih s psevdofakijo z raztrgano posteriorno lečno kapsulo ali z lečo v sprednjem prekatu in pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem ali iritis/uveitis.

Izkušenj pri bolnikih s hudo astmo ni, zato je treba te bolnike zdraviti previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri človeku ni pričakovati nobenih interakcij, ker je sistemska koncentracija tafluprosta po vkapljanju v oko izredno majhna. Zato s tafluprostom niso bile izvedene specifične študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

V kliničnih študijah so tafluprost uporabljali sočasno s timololom brez znakov medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Zdravila SAFLUTAN se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

O uporabi tafluprosta pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Tafluprost ima lahko škodljive farmakološke učinke na nosečnost in/ali plod/novorojenčka. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se zdravila SAFLUTAN med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni povsem nujno (v primeru, da ni nobenih drugih možnosti zdravljenja).

Dojenje

Ni znano, ali se tafluprost ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Študija na podganah je pokazala, da se tafluprost in/ali njegovi metaboliti po lokalni uporabi izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato se tafluprosta ne sme uporabljati v obdobju dojenja.

Plodnost

Pri samicah in samcih podgan sposobnost razmnoževanja in plodnost pri uporabi intravenskih odmerkov tafluprosta do 100 µg/kg/dan nista bili prizadeti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tafluprost nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. V primeru, da se po vkapljanju zdravila pojavi prehodno zamegljen vid, mora bolnik počakati, da se vid zbistri, preden vozi ali upravlja s stroji, tako kot to velja za vsa očesna zdravila.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah je tafluprost s konzervansom kot monoterapijo ali kot dodatno zdravilo poleg 0,5 % timolola dobivalo več kot 1.400 bolnikov. Najpogosteje poročani z zdravljenjem povezani neželeni učinek je bila očesna hiperemija. Pojavila se je pri približno 13 % bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah tafluprosta s konzervansom v Evropi in ZDA. Večinoma je bila blaga, prekinitiv zdravljenja je povzročila pri povprečno 0,4 % bolnikov, ki so sodelovali v ključnih študijah. V 3-mesečni študiji III. faze v ZDA, v kateri so primerjali tafluprost v obliki brez konzervansa s timololom v obliki brez konzervansa, se je očesna hiperemija pojavila pri 4,1 % (13/320) bolnikov, zdravljenih s tafluprostom.

Med kliničnimi preskušnji tafluprosta v Evropi in ZDA so po največ 24-mesečnem spremljanju poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem:

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Bolezni živčevja

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): glavobol

Očesne bolezni

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): srbenje oči, draženje oči, bolečina v očeh, hiperemija veznice/očesa, spremembe trepalnic (podaljšanje, odebelitev in povečanje števila trepalnic), suho oko, občutek tujka v očeh, sprememba barve trepalnic, eritem veke, površinski pikčasti keratitis, fotofobija, močnejše solzenje, zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida in močnejša pigmentacija šarenice

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): pigmentacija veke, edem veke, astenopija, edem veznice, izcedek iz očesa, blefaritis, celice v sprednjem očesnem prekatu, nelagodje v očeh, migljanje v sprednjem očesnem prekatu, pigmentacija veznice, veznični folikli, alergijski konjunktivitis in nenormalni občutki v očesu

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): iritis/uveitis, poglobljen sulkus očesne veke, makularni edem/cistoidni makularni edem

Zelo redko so pri nekaterih bolnikih z znatno poškodovano roženico poročali o primerih kalcifikacije roženice v povezavi z uporabo kapljic za oko, ki vsebujejo fosfate.

Bolezni dihal

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): poslabšanje astme, dispneja

Bolezni kože in podkožja

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): hipertrichoza vek

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje po očesni uporabi ni verjetno. V primeru prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, analogi prostaglandina

Oznaka ATC: S01EE05

Mehanizem delovanja

Tafluprost je fluoriran analog prostaglandina F_{2α}. Tafluprostova kislina, biološko aktivni presnovek tafluprosta, je izredno močan in selektiven agonist humanega prostanoidnega receptorja FP. Tafluprostova kislina ima za receptor FP 12-krat večjo afiniteto kot latanoprost. Študije farmakodinamike pri opicah kažejo, da tafluprost zniža intraokularni tlak s povečanjem uveoskleralnega odtekanja prekatne vodke.

Farmakodinamični učinki

Poskusi pri normotenzivnih opicah z očesno hipertenzijo so pokazali, da je tafluprost učinkovita spojina za zniževanje intraokularnega tlaka. V študiji, v katerih so raziskovali učinek metabolitov tafluprosta na znižanje intraokularnega tlaka, je le tafluprostova kislina pomembno znižala intraokularni tlak.

Kuncem, ki so 4 tedne dobivali 0,0015 % očesno raztopino tafluprosta enkrat na dan, so z metodo laserske interference ("*laser speckle flowgraphy*") merili pretok krvi na papili vidnega živca. Ugotovili so, da je bil pretok 14. in 28. dan bistveno (15 %) večji kot ob izhodišču.

Klinična učinkovitost

Znižanje intraokularnega tlaka se pojavi od 2 do 4 ure po prvi uporabi, največji učinek pa je dosežen približno 12 ur po vkapljanju. Učinek traja vsaj 24 ur. Ključne študije z obliko tafluprosta, ki je vsebovala konzervans benzalkonijev klorid, so pokazale, da je tafluprost učinkovit kot monoterapija in da ima aditiven učinek, če je uporabljen kot dodatno zdravilo poleg timolola. V 6-mesečni študiji se je pokazalo, da tafluprost v različnih časovnih točkah dneva pomembno zniža intraokularni tlak za 6 do 8 mmHg v primerjavi s 7 do 9 mmHg z latanoprostom. V drugi 6-mesečni študiji je tafluprost znižal intraokularni tlak za 5 do 7 mmHg v primerjavi s 4 do 6 mmHg s timololom. Učinek tafluprosta na znižanje intraokularnega tlaka se je v podaljšanju teh študij do 12 mesecev ohranil. V 6-tedenski študiji so primerjali učinek sočasne uporabe timolola in tafluprosta oz. njegovega vehikla na znižanje intraokularnega tlaka. V primerjavi z izhodišnimi vrednostmi (merjenimi po 4-tedenskem obdobju uvajanja s timololom) je bil dodatni učinek na znižanje intraokularnega tlaka v skupini, ki je dobivala timolol in tafluprost, od 5 do 6 mmHg, v skupini, ki je dobivala timolol in vehikel, pa od 3 do 4 mmHg. V majhni navzkrižni študiji s 4-tedenskim obdobjem zdravljenja sta obliki tafluprosta s konzervansom in brez njega znižali intraokularni tlak podobno, za več kot 5 mmHg. Poleg tega je bil v 3-mesečni študiji v ZDA, ki je primerjala tafluprost v obliki brez konzervansa s timololom v obliki brez konzervansa, učinek tafluprosta na znižanje intraokularnega tlaka med 6,2 in 7,4 mmHg ob različnih časih, učinek timolola pa med 5,3 in 7,5 mmHg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po 8-dnevnem dajanju ene kapljice 0,0015 % raztopine tafluprosta v obliki kapljic za oko brez konzervansa iz enoodmernega vsebnika enkrat na dan v obe očesi je bila koncentracija tafluprostove kisline v plazmi majhna in je imela 1. in 8. dan podoben potek. Koncentracija v plazmi je dosegla vrh 10 minut po uporabi in se je prej kot eno uro po uporabi zmanjšala pod spodnjo mejo zaznave (10 pg/ml). Povprečni vrednosti C_{max} (26,2 in 26,6 pg/ml) in AUC_{0-last} (394,3 in 431,9 pg*min/ml) sta bili 1. in 8. dan podobni. To kaže, da je bila koncentracija zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v prvem tednu uporabe. Med obliko s konzervansom in obliko brez konzervansa niso ugotovili statistično značilnih razlik v sistemski biološki uporabnosti.

V študiji na kuncih je bila absorpcija tafluprosta v prekatno vodko po enkratnem vkapljanju 0,0015 % očesne raztopine tafluprosta s konzervansom ali brez njega primerljiva.

Porazdelitev

Pri opicah niso ugotovili specifične porazdelitve radioaktivno označenega tafluprosta v šarenici/ciliarniku ali žilnici, vključno z mrežničnim pigmentnim epitelijem; to kaže majhno afiniteto za melaninski pigment. V avtoradiografski študiji celega telesa pri podganah so najvišjo koncentracijo radioaktivnosti opazili v roženici, za tem pa v vekah, beločnici in šarenici. Izven očesa se je radioaktivnost porazdelila v solzni aparat, nebo ust, požiralnik in gastrointestinalni trakt, ledvica, jetra, žolčnik in mehur.

Vezava tafluprostove kisline na humani serumski albumin *in vitro* je bila 99 % pri koncentraciji tafluprostove kisline 500 ng/ml.

Biotransformacija

Glavna presnovna pot tafluprosta pri človeku, ki je bila preizkušena *in vitro*, je hidroliza v farmakološko aktivni presnovek, tafluprostovo kislino, ki se naprej presnavlja preko glukuronidacije ali beta oksidacije. Produkta beta oksidacije, 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-tafluprostova kislina, ki sta farmakološko neaktivna, se lahko glukuronirata ali hidroksilirata. Encimski sistem citokroma P450 (CYP) ni vključen v presnovo tafluprostove kisline. Na podlagi študije na tkivu zajčje roženice in s prečiščenimi encimi je glavna esteraza, odgovorna za hidrolizo estra do tafluprostove kisline, karboksil esteraza. K hidrolizi lahko pripomore tudi butilholin esteraza, ne pa tudi acetilholin esteraza.

Izločanje

Po administraciji 3H -tafluprosta (0,005 % očesna raztopina; 5 μ l/oko) enkrat na dan, 21 dni, v obe očesi pri podganah, so približno 87 % skupnega odmerka radioaktivnosti odkrili v izločkih. Odstotek skupnega odmerka, izločenega z urinom, je bil približno 27-38 %, približno 44-58 % odmerka pa se je izločilo z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, sistemske toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot je ugotovljeno za druge agoniste PGF₂, je imela tudi ponavljajoča

se lokalna očesna uporaba tafluprosta pri opicah ireverzibilne učinke na pigmentacijo šarenice in je povzročila reverzibilno povečanje palpebralne fisure.

In vitro so pri koncentraciji tafluprostove kisline, ki je 4- do 40-krat presegala največjo koncentracijo tafluprostove kisline pri človeku, opazali povečanje kontrakcij maternice pri podganah in kuncih. Uterotonično delovanje tafluprosta ni bilo preizkušeno na preparatih človeške maternice.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile opravljene na podganah in kuncih z intravensko uporabo zdravila. Pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, večji od 12.000-kratnika največje klinične izpostavljenosti na podlagi C_{max} oz. večji od 2.200-kratnika na podlagi AUC, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj.

V običajnih študijah embriofetalnega razvoja je tafluprost povzročil zmanjšanje telesne mase plodov in povečanje postimplantacijskih izgub. Pri podganah je povečal incidenco nepravilnosti okostja, pri kuncih pa incidenco malformacij lobanje, možganov in hrbtenice. V študiji na kuncih je bila plazemska koncentracija tafluprosta in njegovih presnovkov pod mejo določitve.

V študiji pre- in post-natalnega razvoja pri podganah so ob več kot 20-kratnih kliničnih odmerkih pri mladičih ugotovili večjo umrljivost novoskotenih mladičev, manjšo telesno maso in zapoznelo razprtje uhlja.

V poskusih z radioaktivno označenim tafluprostom na podganah je v mleko prišlo približno 0,1 % odmerka, danega lokalno v oko. Ker je razpolovni čas aktivnega presnovka (tafluprostove kisline) v plazmi zelo kratek (presnovek pri človeku po 30 minutah ni zaznaven), večina radioaktivnosti verjetno predstavlja presnovke z majhnim farmakološkim delovanjem ali brez njega. Glede na presnovo zdravila in naravnih prostaglandinov je pričakovana peroralna biološka uporabnost zelo majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80
klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za prilagoditev pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
po prvem odprtju vrečke iz folije: 28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Po odprtju vrečke iz folije:

- Enoodmerne vsebnike shranjujte v originalni vrečki iz folije.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Enoodmerni vsebnik z morebitnim preostankom raztopine zavržite takoj po uporabi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enoodmerni vsebniki iz polietilena majhne gostote (LDPE), pakirani v vrečki iz folije. Polnilni volumen enega enoodmernega vsebnika je 0,3 ml. V vsaki vrečki iz folije je 10 vsebnikov.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: 30 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml in 90 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01389/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.03.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18.10.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.09.2017