

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SAFLUTAN 15 micrograme/ml picături oftalmice, soluție în fiolă unidoză

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un ml picături oftalmice, soluție, conține tafluprost 15 micrograme.

O fiolă unidoză (0,3 ml) picături oftalmice, soluție, conține tafluprost 4,5 micrograme. O picătură (aproximativ 30 μl) conține tafluprost aproximativ 0,45 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut: un ml picături oftalmice, soluție conține 1,2 mg fosfați și o picătură conține aproximativ 0,04 mg fosfați.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Picături oftalmice, soluție în fiolă unidoză (picături oftalmice). Soluție limpede, incoloră.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară.

Ca monoterapie la pacienții:

- care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți
- care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
- care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie

Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante.

SAFLUTAN este indicat la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza recomandată este o picătură de SAFLUTAN în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afecțați), o dată pe zi, seara.

Frecvența administrării nu trebuie să depășească o dată pe zi, deoarece administrarea mai frecventă poate reduce efectul de scădere a tensiunii intraoculare.

Medicament de unică folosință; o fiolă este suficientă pentru tratamentul ambilor ochi. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată imediat după utilizare.

### *Utilizarea la pacienții vârstnici*

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții vârstnici.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea tafluprost la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală/hepatică*

Nu a fost studiată utilizarea tafluprost la pacienții cu insuficiență renală/hepatică, de aceea se recomandă precauție în utilizarea la acești pacienți.

### Mod de administrare

Pentru reducerea riscului de închidere la culoare a pielii pleoapei, pacienții vor șterge orice soluție în exces de pe suprafața pielii. Similar altor picături oftalmice, se recomandă ocluzia canalului nazolacrimonial sau închiderea ușoară a pleoapei după administrare. Astfel, se poate diminua absorbția sistemică a medicamentelor cu administrare oftalmică.

Dacă se utilizează mai mult de un tip de medicamente cu administrare topică oftalmică, acestea trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute unul față de celălalt.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă tafluprost sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să fie informați asupra posibilității de creștere a genelor, de închidere la culoare a pielii pleoapelor și de pigmentare accentuată a irisului. Unele dintre aceste modificări pot avea caracter permanent și pot duce la diferențe de aspect între ochi, atunci când tratamentul este efectuat la un singur glob ocular.

Modificarea pigmentației irisului se produce lent și este posibil să nu fie vizibilă timp de mai multe luni. Modificarea culorii ochilor a fost observată predominant la pacienții cu iris având mai multe culori, de exemplu: albastru-căprui, cenușiu-căprui, galben-căprui și verde-căprui. Riscul de heterocromie permanentă în cazul tratamentului unilateral este evident.

Există posibilitatea să apară creșterea părului în zonele în care soluția vine repetat în contact cu suprafața pielii.

Nu există experiență privind administrarea tafluprost la pacienții cu glaucom neovascular, cu unghi închis, cu unghi îngust sau congenital. Există o experiență limitată privind administrarea tafluprost la pacienții cu

afachie și la pacienții cu glaucom pigmentar sau pseudoexfoliativ.

Se recomandă precauție când tafluprost este utilizat la pacienții cu afachie, pacienții cu pseudoafachie cu ruptură de capsulă posterioară sau cu implant de cristalin artificial de cameră anterioară sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid sau irită/uveită.

Nu există experiență privind administrarea la pacienții cu astm bronșic sever. De aceea, se recomandă precauție în tratamentul acestor pacienți.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu sunt de așteptat interacțiuni la om, deoarece, în urma administrării oftalmice, concentrația sistemică a tafluprost este foarte mică. Din această cauză, nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea dintre tafluprost și alte medicamente.

În cadrul studiilor clinice, utilizarea concomitentă de tafluprost și timolol nu a evidențiat interacțiuni între cele două medicamente.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Utilizarea la femeile cu potențial fertil/contracepția

SAFLUTAN nu trebuie utilizat la femeile de vârstă fertilă/cu potențial fertil, cu excepția cazului în care se utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 5.3).

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tafluprost la femeile gravide. Tafluprost poate determina efecte farmacologice dăunătoare asupra sarcinii și/sau a fătului/nou-născutului. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). De aceea, SAFLUTAN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (în cazul în care nu sunt disponibile alte variante de tratament).

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tafluprost sau metaboliții săi se excretă în laptele matern la om. Un studiu la șobolani a arătat că, în urma administrării topice, tafluprost și/sau metaboliții săi se excretă în laptele femelelor care alăptează (vezi pct. 5.3). De aceea, tafluprost nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

##### Fertilitatea

La șobolanii femele și masculi, capacitatea de reproducere și fertilitatea nu au fost afectate de doze intravenoase de tafluprost de până la 100 μg/kg și zi.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tafluprost nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ca în cazul oricărui tratament oftalmic, dacă după instilare apare încețoșarea temporară a vederii, pacientul va aștepta până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

În cadrul studiilor clinice, peste 1400 pacienți au fost tratați cu formularea de tafluprost cu conservant, fie în monoterapie, fie ca adjuvant în tratamentul cu timolol 0,5%. Cea mai frecvent raportată reacție adversă cauzată de tratament a fost hiperemia oculară. Aceasta a apărut la aproximativ 13% dintre pacienții participanți la studiile clinice cu formularea de tafluprost cu conservant în Europa și în SUA. În majoritatea cazurilor, gradul de severitate a fost ușor și a dus la întreruperea tratamentului în medie la 0,4% dintre pacienții incluși în studiile-pivot. Într-un studiu clinic de fază III, cu durată de 3 luni, desfășurat în SUA,

care a comparat formularea de tafluprost fără conservant cu formularea de timolol fără conservant, hiperemia oculară a apărut la 4,1% (13/320) din pacienții tratați cu tafluprost.

Următoarele reacții adverse din cauza tratamentului au fost raportate în timpul studiilor clinice cu tafluprost desfășurate în Europa și în SUA, după o perioadă de urmărire de maximum 24 luni:

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ): cefalee

#### Tulburări oculare

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ): prurit ocular, iritație oculară, dureri oculare, hiperemie conjunctivală/oculară, modificări ale genelor (creșterea în lungime, grosime și a numărului de gene), xeroftalmie, senzație de corp străin în ochi, decolorare a genelor, eritem palpebral, keratită punctiformă superficială (KPS), fotofobie, creștere a secreției lacrimale, vedere încețoșată, reducere a acuității vizuale și pigmentare crescută a irisului.

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ): pigmentare palpebrală, edem palpebral, astenopie, edem conjunctival, secreții oculare, blefarită, reacție celulară la nivelul camerei anterioare, disconfort ocular, congestie la nivelul camerei anterioare, pigmentare conjunctivală, foliculi conjunctivali, conjunctivită alergică și senzație anormală la nivelul ochiului.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): irită/uveită, adâncirea șanțului palpebral, edem macular/edem macular cistoid.

Au fost raportate foarte rar cazuri de calcifiere a corneei asociate cu utilizarea picăturilor oftalmice conținând fosfat, la unii pacienți cu corneea afectată în mod semnificativ.

#### Tulburări respiratorii

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): agravare a astmului bronșic, dispnee

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ): hipertricoză a pleoapei

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Este puțin probabil să apară un supradozaj în urma administrării oftalmice. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiglaucomatoase și miotice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE05

#### Mecanismul de acțiune

Tafluprost este un analog fluorurat al prostaglandinei F<sub>2α</sub>. Acidul tafluprost, metabolitul biologic activ al tafluprost, este un agonist extrem de puternic și selectiv al receptorului prostanoicidic PF la om. Acidul tafluprost are o afinitate de 12 ori mai mare pentru receptorul PF decât latanoprost.

Studiile de farmacodinamie efectuate la maimuțe indică faptul că tafluprost scade tensiunea intraoculară prin creșterea fluxului de umoare apoasă pe calea uveosclerală.

#### Efecte farmacodinamice

Studiile la maimuțe cu tensiune intraoculară normală și cu hipertensiune intraoculară au arătat că tafluprost este un compus eficace de scădere a TIO. În studiul care a investigat efectul metaboliților tafluprostului de reducere a TIO, doar acidul tafluprost a scăzut semnificativ TIO.

Când au fost tratați iepuri cu soluție oftalmică conținând tafluprost 0,0015% o dată pe zi pe o perioadă de 4 săptămâni, fluxul sanguin la nivelul papilei nervului optic a crescut semnificativ (15%) față de valoarea inițială, conform măsurătorilor prin metoda retinografiei de flux prin înregistrarea difuziei cu raze laser, în ziua 14 și ziua 28.

#### Eficacitate clinică

Scăderea tensiunii intraoculare începe între 2 și 4 ore de la prima administrare și efectul maxim este atins la aproximativ 12 ore de la instilare. Durata efectului se menține pentru cel puțin 24 de ore. Studiile pivot privind formularea tafluprost conținând excipientul clorură de benalconiu au demonstrat că tafluprost este eficace în monoterapie și are un efect aditiv când se administrează ca adjuvant la tratamentul cu timolol: într-un studiu cu durata de 6 luni, tafluprost a demonstrat un efect semnificativ de scădere a TIO de 6 până la 8 mmHg în momente diferite ale zilei, comparativ cu o scădere de 7 până la 9 mmHg cu latanoprost. Într-un al doilea studiu clinic cu durata de 6 luni, tafluprost a redus TIO cu 5 până la 7 mmHg, comparativ cu o scădere de 4 până la 6 mmHg în cazul tratamentului cu timolol. Efectul de scădere a TIO cu tafluprost s-a menținut până la 12 luni, în faza de extindere a acestor studii. În cadrul unui studiu cu durata de 6 săptămâni, efectul de scădere a TIO al tafluprost a fost comparat cu substanța-vehicul a acestuia, în condițiile utilizării ca adjuvant în tratamentul cu timolol. Față de valorile inițiale (măsurate după o perioadă de 4 săptămâni de tratament de acomodare cu timolol), efectul suplimentar de scădere a TIO a fost de 5 până la 6 mmHg în grupul tratat cu timolol-tafluprost și de 3 până la 4 mmHg în grupul tratat cu timolol-substanța-vehicul. Formularea cu conservanți și formularea fără conservanți ale tafluprost au demonstrat un efect similar de scădere a TIO de peste 5 mmHg în cadrul unui studiu încrucișat cu un număr mic de participanți, pe o perioadă de 4 săptămâni de tratament. Mai mult, într-un studiu cu durată de 3 luni desfășurat în SUA, care a comparat formularea de tafluprost fără conservant cu formularea de timolol fără conservant, efectul de scădere a TIO la diferite momente de timp a variat între 6,2 și 7,4 mmHg pentru tafluprost, iar efectul timolol a variat între 5,3 și 7,5 mmHg.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrarea oftalmică o dată pe zi a unei picături de tafluprost picături oftalmice 0,0015% fără conservanți în fiolă unidoză în ambii ochi timp de 8 zile, concentrația plasmatică de acid tafluprost a fost

mică și a prezentat profiluri similare în ziua 1 și ziua 8. Concentrația plasmatică maximă a fost atinsă la 10 minute de la administrare și a scăzut sub limita inferioară detectabilă (10 pg/ml) la mai puțin de o oră de la administrare. Valorile medii ale  $C_{max}$  (26,2 și 26,6 pg/ml) și  $ASC_{0-24ore}$  (394,3 și 431,9 pg\*min/ml) au fost similare în ziua 1 și ziua 8, indicând atingerea concentrației constante a medicamentului în timpul primei săptămâni de administrare oftalmică. Nu s-au detectat diferențe semnificative statistic privind biodisponibilitatea sistemică între formularea cu conservanți și formularea fără conservanți.

Într-un studiu la iepuri privind formularea cu conservanți și formularea fără conservanți a tafluprost soluție oftalmică 0,0015%, absorbția în umoarea apoasă în urma unei singure instilări oftalmice a fost comparabilă pentru cele două formulări.

#### Distribuție

La maimuțe, nu s-a constatat o distribuție specifică a tafluprost marcat radioactiv la nivelul irisului, corpului ciliar sau coroidelor, inclusiv la nivelul epitelului pigmentar retinian, ceea ce sugerează o afinitate mică pentru pigmentul melanină. Într-un studiu de autoradiografie pentru întregul corp efectuat la șobolani, cea mai mare concentrație de radioactivitate a fost observată în corneea, urmată de pleoape, scleră și iris. În afara ochiului, radioactivitatea a fost distribuită în aparatul lacrimal, palat, esofag și tractul gastro-intestinal, rinichi, ficat, vezica biliară și vezica urinară.

*In vitro*, legarea de albumina serică a acidului tafluprost a fost de 99% după administrarea dozei de 500 ng/ml acid tafluprost.

#### Metabolizare

Calea principală de metabolizare a tafluprost la om, testată *in vitro*, este hidroliza la metabolitul activ farmacologic, acid tafluprost, care este ulterior metabolizat prin glucuronoconjugare sau beta-oxidare. Produsele beta-oxidării, acid tafluprost 1,2-dinor și acid tafluprost 1,2,3,4-tetranor, care sunt substanțe inactive farmacologic, pot fi glucuronoconjugate sau hidroxilate. Sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) nu este implicat în metabolizarea acidului tafluprost. Pe baza studiului efectuat asupra țesutului cornean de iepure, cu enzime purificate, principala estereză responsabilă pentru ester-hidroliza la acid tafluprost este esteraza carboxil. Butilcolinesteraza dar nu acetilcolinesteraza poate contribui de asemenea la hidroliză.

#### Eliminare

După administrarea la șobolani de  $^3H$ -tafluprost (0,005% soluție oftalmică; 5  $\mu$ l/ochi) în priză zilnică unică, la ambii ochi, timp de 21 zile, aproximativ 87% din doza radioactivă totală a fost regăsită în excreții. Procentul din doza totală excretat în urină a fost de aproximativ 27-38% și aproximativ 44-58% din doză a fost excretată în materiile fecale.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea sistemică după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Similar altor agoniști ai  $PGF_2$ , administrarea topică oftalmică repetată a tafluprost la maimuțe a determinat efecte ireversibile asupra pigmentării irisului și un efect reversibil de creștere a fantei palpebrale.

La concentrații ale acidului tafluprost de 4, respectiv de 40 de ori mai mari decât concentrația plasmatică maximă la om, s-a observat amplificarea contracțiilor uterine *in vitro* la șobolani și iepuri. Activitatea uterotonică a tafluprost nu a fost testată pe preparate de uter uman.

S-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării intravenoase la șobolani și iepuri. La șobolani, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau asupra dezvoltării embrionare timpurii la o valoare de expunere sistemică de peste 12000 de ori mai mare decât expunerea

clinică maximă calculată în funcție de  $C_{max}$  sau de peste 2200 de ori mai mare decât expunerea clinică maximă calculată în funcție de ASC.

În cadrul studiilor convenționale privind dezvoltarea embrio-fetală, tafluprost a determinat reducerea greutateii corporale fetale și creșterea numărului de pierderi post-implantare. Tafluprost a determinat creșterea incidenței anomaliilor scheletale la șobolani, precum și a incidenței malformațiilor craniene, cerebrale și vertebrale la iepuri. În studiul la iepuri, concentrațiile plasmatice ale tafluprost și ale metaboliților săi s-au situat sub valoarea detectabilă.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolani, s-au observat creșterea mortalității nou-născuților, scăderea greutateii corporale și întârzierea dezvoltării pavilionului auricular la pui, asociate unor doze de tafluprost de peste 20 ori mai mari decât doza clinică.

Experimentele la șobolani cu tafluprost marcat radioactiv au arătat că doza aplicată topic oftalmic a fost excretată în laptele matern în proporție de 0,1%. Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului activ (acidul tafluprost) este foarte scurt (nedetectabil după 30 minute la om), probabil că cea mai mare parte a gradului de radioactivitate se referă la metaboliți, care au o activitate farmacologică mică sau inexistentă. Pe baza metabolizării prostaglandinelor de sinteză și naturale, se așteaptă ca biodisponibilitatea după administrarea orală să fie foarte mică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glicerol  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Edetat disodic  
Polisorbat 80  
Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.  
De la prima deschidere a pungii: 28 zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). După deschiderea pungii:

- A se păstra fiolele unidoză în punga originală
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C
- A se arunca fiola unidoză deschisă, împreună cu orice soluție rămasă, imediat după utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole unidoză din polietilenă de joasă densitate (PEJD) ambalate în pungă. Fiecare fiolă unidoză are un volum de umplere de 0,3 ml, iar fiecare pungă conține 10 fiole.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:  
30 fiole unidoză x 0,3 ml și 90 fiole unidoză x 0,3 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere, Finlanda

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6131/2014/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: aprilie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: ianuarie 2014

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024