

1. IME ZDRAVILA

SAFLUTAN 15 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina, enoodmerni vsebnik

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

En enoodmerni vsebnik (0,3 ml) kapljic za oko, raztopine, vsebuje 4,5 mikrograma tafluprosta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina, enoodmerni vsebnik (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 antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

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.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Tafluprosta zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljivo uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

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 za tafluprost ali katerokoli pomožno snov.

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.

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 psevdoeksfoliativnim 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 vkapanju 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 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 pri človeku izloča v materino mleko. Študija na podganah je pokazala, da se tafluprost po lokalni uporabi izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato se tafluprosta ne sme uporabljati v obdobju dojenja.

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 vkapanju 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 kot monoterapijo ali kot dodatno zdravilo poleg 0,5 % timolola dobivalo več kot 1200 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 v Evropi in ZDA. Večinoma je bila blaga, prekinitev zdravljenja je povzročila pri povprečno 0,4 % bolnikov, ki so sodelovali v ključnih študijah.

Med kliničnimi preskušnji tafluprosta v Evropi in ZDA so po največ 12-mesečnem spremljanju poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem:

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

Očesne bolezni

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): hiperemija veznice/očesa

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

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): površinski pikčasti keratitis, astenopija, edem veznice, blefaritis, nelagodje v očeh, migljanje v sprednjem očesnem prekatu, veznični folikli, alergijski konjunktivitis, celice v sprednjem očesnem prekatu, pigmentacija veznice in nenormalni občutki v očesu.

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): hipertrichoza vek

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali niso o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. 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.

Klinični učinki na intraokularni tlak

Znižanje intraokularnega tlaka se pojavi od 2 do 4 ure po prvi uporabi, največji učinek pa je dosežen približno 12 ur po vkapanju. 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 izhodiščnimi 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.

Sekundarna farmakodinamika

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 večji kot ob izhodišču.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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 oči je bila koncentracija 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 vkapanju 0,0015 % očesne raztopine tafluprosta s konzervansom ali brez njega primerljiva.

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.

Glavna presnovna pot tafluprosta pri človeku je hidroliza v tafluprostovo kislino in nato beta-oksidacija v farmakološko neaktivni 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-tafluprostovi kislini, ki se lahko glukuronirata ali hidroksilirata. Encimski sistem citokroma P450 (CYP) ni vključen v presnovo tafluprostove kisline.

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, opazili 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 75-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 novokotelih 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 zavrzite 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 velikostih pakiranj: 30 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml in 90 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-627/11 - pakiranje po 30 vsebnikov
5363-I-628/11 - pakiranje po 90 vsebnikov

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.12.2010