

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Saflutan 15 mikrograma/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml kapi za oko, otopina, sadrži 15 mikrograma tafluprosta.

Jedan jednodozni spremnik (0,3 ml) kapi za oko, otopina, sadrži 4,5 mikrograma tafluprosta.
Jedna kap (približno 30 mikrolitara) sadrži približno 0,45 mikrograma tafluprosta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedan ml otopine kapi za oko sadrži 1,2 mg fosfata, a jedna kap sadrži približno 0,04 mg fosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku (kapi za oko).
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka kod glaukoma otvorenog kuta i očne hipertenzije.

Kao monoterapija u bolesnika:

- kojima će koristiti terapija kapima za oko bez konzervansa
- u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na prvu liniju terapije
- koji prvu liniju terapije ne podnose dobro ili je ona kontraindicirana.

Kao dodatna terapija uz beta blokatore.

Saflutan je indiciran u odraslih ≥ 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kap Saflutana u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka (očiju) jedanput na dan, navečer.

Doziranje ne smije biti češće od jedanput na dan jer češća primjena može smanjiti učinak na sniženje intraokularnog tlaka.

Samo za jednokratnu uporabu, jedan spremnik dovoljan je za liječenje oba oka. Neiskorištena otopina mora se baciti neposredno nakon uporabe.

Primjena u starijih bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tafluprosta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Tafluprost nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre pa se u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Način primjene

Da bi se smanjilo tamnjenje kože kapaka, bolesnici moraju obrisati suvišnu otopinu s kože. Kao i s drugim kapima za oko, preporučuje se nazolakrimalna okluzija ili nježno zatvaranje očiju nakon primjene. To može smanjiti sistemsku apsorpciju lijekova koji se primjenjuju u oko.

Ako se koristi više oftalmoloških lijekova za topikalnu primjenu, moraju se primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja bolesnike treba obavijestiti o mogućnosti rasta trepavica, tamnjenja kože kapaka i pojačane pigmentacije šarenice. Kad se liječi samo jedno oko neke od tih promjena mogu biti trajne i dovesti do razlike u izgledu očiju.

Promjena u pigmentaciji šarenice nastupa polako i ne mora biti vidljiva nekoliko mjeseci. Promjena u boji oka uglavnom se viđa u bolesnika s miješanim bojama šarenice, npr., plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. Postoji jasan rizik od doživotne heterokromije očiju u liječenju samo jednog oka.

Postoji mogućnost pojave asta dlaka na području gdje otopina tafluprosta uzastopno dolazi u dodir s površinom kože.

Ne postoji iskustvo s primjenom tafluprosta u liječenju neovaskularnog glaukoma, glaukoma zatvorenog ili uskog kuta ili urođenog glaukoma. Iskustvo s primjenom tafluprosta u bolesnika s afakijom ili pigmentnim ili pseudoeksfolijativnim glaukomom je ograničeno.

Preporučuje se oprez kad se tafluprost primjenjuje u bolesnika s afakijom, pseudoafakijom i razderanom stražnjom stranom kapsule leća ili leća u prednjim očnim sobicama ili u bolesnika s prisutnim čimbenicima rizika za cistoidni makularni edem ili iritis/uveitis.

Nema iskustava s primjenom u bolesnika s teškom astmom. Stoga se takvi bolesnici moraju liječiti s oprezom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne očekuju se interakcije u ljudi jer su sistemske koncentracije tafluprosta nakon primjene u oko izrazito niske. Stoga se nisu provela posebna ispitivanja interakcija tafluprosta s drugim lijekovima. U kliničkim ispitivanjima tafluprost se koristio istodobno s timololom bez dokaza interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Saflutan ne smiju koristiti žene reproduktivne dobi/ koje bi mogle zatrudnjeti, osim ako ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni tafluprosta u trudnica. Tafluprost može imati štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Istraživanja na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se Saflutan ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno potrebno (u slučaju da nisu dostupne druge mogućnosti liječenja).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tafluprost ili njegovi metaboliti majčinim mlijekom u ljudi. Istraživanja na štakorima pokazala su da se tafluprost i/ili njegovi metaboliti izlučuju mlijekom nakon topikalne primjene (vidjeti dio 5.3). Stoga se tafluprost ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nakon intravenski primijenjenih doza tafluprosta do 100 µg/kg/dan u ženskih i muških štakora, čin parenja i plodnost ostali su nepromijenjeni.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tafluprost malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se, kao i kod svake druge terapije u oko, nakon primjene pojavi prolazno zamagljenje vida, bolesnici moraju pričekati da im se vid razbistri prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima više od 1400 bolesnika bilo je liječeno tafluprostom koji sadrži konzervans kao monoterapijom ili kao dodatnom terapijom uz timolol 0,5%. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s primjenom lijeka bila je hiperemija oka. Javila se u otprilike 13% bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima tafluprosta koji sadrži konzervans u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. Hiperemija je u većini slučajeva bila blaga i dovela je do prekida liječenja u prosječno 0,4% bolesnika koji su sudjelovali u temeljnim ispitivanjima. U tromjesečnom ispitivanju faze III u Sjedinjenim Američkim Državama uspoređivane su formulacija tafluprosta bez konzervansa i formulacija timolola bez konzervansa. Okularna hiperemija pojavila se u 4,1% (13/320) bolesnika liječenih tafluprostom.

Sljedeće nuspojave povezane s primjenom lijeka bile su prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja s tafluprostom u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama nakon maksimalnog razdoblja praćenja od 24 mjeseca.

U svakoj skupini prema učestalosti nuspojave su navedene od čestih prema manje čestim.

Poremećaji živčanog sustava

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): glavobolja.

Poremećaji oka

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): svrbež oka, nadraženosť oka, bol u oku, konjuktivalna/okularna hiperemija, promjene na trepavicama (povećana dužina, debljina i broj trepavica), suho oko, promjena boje trepavica, osjećaj stranog tijela u oku, eritem kapka, zamagljeni vid, površinski točkasti keratitis, pojačano suzenje, smanjena oštrina vida, fotofobija i pojačana pigmentacija šarenice.

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): astenopija, pojačana pigmentacija kapaka, edem kapaka, iscjedak iz oka, edem spojnice, blefaritis, neugodan osjećaj u oku, crvenilo prednje komore, konjunktivalni folikuli, alergijski konjunktivitis, stanice u prednjoj sobici, pigmentacija spojnice i neprirodan osjećaj u oku.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): iritis/uveitis, produblјivanje sulkusa očnog kapka, makularni edem/cistoidni makularni edem.

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): pogoršanje astme, dispneja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): hipertrichoza kapaka.

Prijavlјivanje sumnji na nuspoјavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je priјavlјivanje sumnji na njegove nuspoјave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da priјave svaku sumnju na nuspoјavu lijeka putem nacionalnog sustava priјave nuspoјava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje nije vjerojatno nakon primjene u oko.
U slučaju predoziranja liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Preparati za liječenje glaukoma i miotici, analozi prostaglandina
ATK oznaka: S01EE05

Mehanizam djelovanja

Tafluprost je fluorirani analog prostaglandina $F_{2\alpha}$. Tafluprostična kiselina, biološki djelatni metabolit tafluprosta, visoko je potentan i selektivan agonist humanog prostanoidnog FP receptora. Tafluprostična kiselina ima 12 puta veći afinitet za FP receptor od latanoprosta. Farmakodinamička ispitivanja u majmuna pokazuju da tafluprost smanjuje intraokularni tlak povećanjem uveoskleralnog otjecanja očne vodice.

Farmakodinamički učinci

Ekspерimenti u normotenzijskih majmuna i majmuna s očnom hipertenzijom pokazali su da je tafluprost učinkovit spoj za sniženje intraokularnog tlaka. U studiji koja istraжуje učinak smanjenja intraokularnog tlaka metabolita tafluprosta, samo tafluprostična kiselina značajno smanjuje intraokularni tlak.

Kad se 0,0015% oftalmološka otopina tafluprosta primjenјivala na zečevima, jedanput na dan tijekom 4 tjedna, protok krvi kroz glavu vidnog živca bio je značajno povišen u usporedbi s početnim vrijednostima određenima pomoću laserskog mjerenja protoka (engl. *laser speckle flowgraphy*) 14. i 28. dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sniženje intraokularnog tlaka počinje između 2 i 4 sata nakon prve primjene, a maksimalni učinak postiže se oko 12 sati nakon primjene. Učinak traje najmanje 24 sata. Temeljna ispitivanja formulacije tafluprosta koja sadrži konzervans benzalkonij klorid pokazala su da je tafluprost djelotvoran kao monoterapija i ima dodatni učinak kad se primjenjuje kao dodatna terapija uz timolol: u šestomjesečnom je ispitivanju tafluprost pokazao značajni učinak na sniženje intraokularnog tlaka od 6 do 8 mm Hg u različitim vremenskim točkama mjerenja tijekom dana u usporedbi sa sniženjem od 7 do 9 mm Hg pri primjeni latanoprost. U drugom šestomjesečnom kliničkom ispitivanju, tafluprost je snizio intraokularni tlak za od 5 do 7 mm Hg u usporedbi sa sniženjem od 4 do 6 mm Hg pri primjeni timolola. Učinak sniženja intraokularnog tlaka održao se i tijekom produžetka ovih ispitivanja u trajanju do 12 mjeseci. U ispitivanju koje je trajalo 6 tjedana, sniženje intraokularnog tlaka postignuto tafluprostom uspoređivalo se s primjenom njegovog vehikula uz timolol. U usporedbi s početnim vrijednostima (mjereno nakon četverotjednog razdoblja od uvođenja timolola), dodatni učinak na sniženje intraokularnog tlaka bio je od 5 do 6 mm Hg u skupini koja je primala timolol-tafluprost, a od 3 do 4 mm Hg u skupini koja je primala timolol-vehikulum. U malom ukriženom ispitivanju, u trajanju od 4 tjedna, formulacije tafluprosta s konzervansom i bez konzervansa pokazale su sličan učinak na sniženje intraokularnog tlaka. Nadalje, u tromjesečnom ispitivanju u Sjedinjenim Američkim Državama uspoređivane su formulacija tafluprosta bez konzervansa i formulacija timolola bez konzervansa. Učinak tafluprosta na sniženje intraokularnog tlaka bio je između 6,2 i 7,4 mmHg u različitim vremenskim točkama dok je za timolol varirao između 5,3 i 7,5 mmHg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon okularne primjene jedne kapi 0,0015% tafluprosta kapi za oko bez konzervansa, jedanput na dan, u oba oka tijekom 8 dana, koncentracije tafluprostične kiseline u plazmi bile su niske i pokazivale sličan profil 1. i 8. dana. Koncentracija u plazmi bila je najviša 10 minuta nakon primjene, a zatim se snižavala na vrijednosti ispod donje granice detekcije (10 pg/ml) za manje od jednog sata nakon primjene. Prosječne vrijednosti C_{max} (26,2 i 26,6 pg/ml) i AUC_{0-last} (394,3 i 431,9 pg*min/ml) bile su slične 1. i 8. dana, što pokazuje da se koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže postigla tijekom prvog tjedna primjene u oko. Nisu se otkrile statistički značajne razlike u sistemske bioraspoloživosti između formulacija s konzervansom i bez konzervansa.

U istraživanju na zečevima apsorpcija tafluprosta u očnu vodicu bila je usporediva nakon jednokratne primjene 0,0015% oftalmološke otopine tafluprosta s konzervansom i bez konzervansa u oko.

Distribucija

U majmuna nije bilo specifične raspodjele radiooznačenog tafluprosta u šarenici, zrakastom tijelu ili žilnici, uključujući mrežni pigmentni epitel, što ukazuje na niski afinitet za melanin. U autoradiografskom ispitivanju cijelog tijela u štakora, najveća koncentracija radioaktivnosti uočena je u rožnici, a nakon toga u očnim kaptima, bjeloočnici i šarenici. Radioaktivnost je izvan oka bila raspoređena na suzni aparat, nepce, jednjak i probavni trakt, bubreg, jetra, žučni mjehur i mokraćni mjehur.

Vezivanje tafluprostične kiseline na humani serumski albumin *in vitro* iznosilo je 99% kod doze tafluprostične kiseline od 500 ng/ml.

Biotransformacija

Glavni metabolički put tafluprosta u ljudi, koji je bio testiran *in vitro* je hidroliza do farmakološki aktivnog metabolita tafluprostične kiseline, koja se kasnije metabolizira glukuronidacijom ili beta-oksidacijom. Produkti beta-oksidacije, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor tafluprostične kiseline, koji su farmakološki inaktivni, dalje mogu ući u postupak glukuronidacije ili hidroksilacije. Enzimski sustav citokroma P450 (CYP) ne sudjeluje u metabolizmu tafluprostične kiseline. Na temelju ispitivanja tkiva rožnice u kunića i s pročišćenim enzimima određeno je da je karboksilesteraza glavna esteraza

odgovorna za hidrolizu estera do tafluprostične kiseline. Butilkolinesteraza, ali ne i acetilkolinesteraza mogu također pridonijeti hidrolizi.

Eliminacija

Nakon primjene ³H-tafluprosta (0,005-postotna oftalmička otopina; 5 µl/oko) jednom dnevno tijekom 21 dana u oba oka štakora, približno 87% ukupne doze radioaktivnosti otkriveno je u ekskretu. Postotak ukupne izlučene doze u urinu iznosio je približno 27-38%, a približno 44-58% doze izlučeno je u fecesu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni na temelju standardnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, sistemske toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenosti ne pokazuju da postoji poseban rizik za ljude. Kao i s drugim PGF2 agonistima, ponovljena doza pri topikalnoj primjeni tafluprosta u oko majmuna izazvala je ireverzibilne učinke na pigmentaciju šarenice i reverzibilno povećanje palpebrane fisure.

Pojačana kontrakcija uterusa kod štakora i zečeva *in vitro* primijećena je pri koncentracijama tafluprostične kiseline koja je bila od 4 do 40 puta viša od maksimalnih koncentracija tafluprostične kiseline u plazmi u ljudi. Uterotoničko djelovanje tafluprosta nije se ispitivalo na preparatima humanog uterusa.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti provela su se intravenskom primjenom na štakorima i zečevima. Kod štakora nisu bili primijećeni štetni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj pri sustavnoj izloženosti koja je bila više od 12 000 puta viša od maksimalne kliničke izloženosti na temelju C_{max} ili više od 2200 puta na temelju AUC-a.

U standardnim istraživanjima embriofetalnog razvoja, tafluprost je prouzročio smanjenje fetalne tjelesne težine i povećao postimplantacijske gubitke. Tafluprost je povećao incidenciju poremećaja kostura kod štakora, kao i incidenciju malformacija lubanje, mozga i kralježnice kod zečeva. U istraživanjima na zečevima, plazmatske razine tafluprosta i njegovih metabolita bile su ispod razine kvantifikacije.

U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima povećan mortalitet okota, smanjena tjelesna težina i usporeno odmatanje uški primijećeni su u podmlatka pri dozama tafluprosta koje su bile više nego 20 puta više od kliničkih doza.

Pokusi na štakorima s radiooznačenim tafluprostom pokazali su da se oko 0,1% topikalno primijenjene doze u oko izlučilo mlijekom. Kako je poluvrijeme života djelatnog metabolita (tafluprostične kiseline) u plazmi jako kratko (ne može se detektirati nakon 30 minuta u ljudi), veći dio radioaktivnosti vjerojatno je predstavljao farmakološki slabo djelatne ili nedjelatne metabolite. Na temelju metabolizma lijeka i prirodnih prostaglandina, očekuje se da će oralna biološka raspoloživost biti vrlo niska.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glicerol
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80
kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja vrećice: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon otvaranja vrećice:

- Čuvati jednodozne spremnike u originalnoj vrećici.
- Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Neposredno nakon uporabe bacite jednodozni spremnik s preostalom otopinom.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozni spremnici od polietilena niske gustoće (LDPE) pakirani u vrećicama. Jedan jednodozni spremnik ima volumen punjenja od 0,3 ml, u svakoj vrećici ima po 10 spremnika.

Saflutan je dostupan u pakiranju s 30 jednodoznih spremnika.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere
Finska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-499250915

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 01. kolovoz 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. kolovoz 2022.