

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Saflutan 15 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 15 mikrograma tafluprosta.

Jedna kap 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 (kapi za oko).

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica, čiji je pH između 5,5 i 6,7, a osmolalnost 260 do 310 mOsmol/kg.

### 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  $\geq 18$  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.

*Primjena u starijih bolesnika:*

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Sigurnost i djelotvornost tafluprosta u djece mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre:*

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

#### Način primjene

Bolesnike je potrebno upoznati s pravilnim rukovanjem bočicom. Kada se primjenjuje po prvi put, prije nego što se kapne jedna kap u oko, bolesnik bi trebao isprobati kako se koristi bočica tako da se polako istisne jedna kap izvan oka. Bolesnik treba vježbati sve dok ne postane siguran da može istisnuti jednu kap pri doziranju. Ako ne, alternativni oblik lijeka bez konzervansa u jednodoznom spremniku može biti prikladniji za upotrebu.

Kako bi se izbjegla potencijalna kontaminacija otopine, bolesnici ne smiju vrhom kapaljke bočice dotaknuti kapak, okolna područja ili bilo koju površinu. Otopina zaostala na vrhu kapaljke nakon primjene kapi za oko trebala bi se odmah ukloniti tresući bočicu prema dolje. Vrh kapaljke se ne smije dirati ili brisati. Kako bi se izbjegao rizik od tamnjenja kože na kapku, bolesnik treba ukloniti zaostalu otopinu sa kože. Kao i s bilo kojim drugim kapima za oko, nakon ukapavanja preporučuje se nazolakrimalna okluzija ili lagano zatvaranje vjeđa. Na taj se način može smanjiti sistemski apsorpcija lijekova primijenjenih u oko.

U spremniku će ostati otprilike 1 ml volumena otopine koji se ne može dozirati. Bolesnik ne smije pokušavati iz bočice ukloniti višak lijeka.

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 povećanog rasta dlaka na području gdje tafluprost uzastopno dolazi u dodir sa 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 istovremeno 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/novorođenče. 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 kod 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 prema smanjenju učestalosti.

## Poremećaji živčanog sustava

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

### Poremećaji oka

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

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

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

Slučajevi kalcifikacije roćnice prijavljeni su vrlo rijetko u vezi s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate u nekih bolesnika sa znaćajno oštećenim roćnicama.

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

### Poremećaji koće i potkoćnog tkiva

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka vaćno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traći se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave; **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamićka svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Preparati za lijećenje glaukoma i miotici, analozi prostaglandina

ATK oznaka: S01EE05

#### Mehanizam djelovanja

Tafluprost je fluorirani analog prostaglandina F<sub>2α</sub>. Tafluprosatna kiselina, bioloćki djelatni metabolit tafluprosta, visoko je potentan i selektivan agonist humanog prostanoidnog FP receptora.

Tafluprosatna kiselina ima 12 puta veći afinitet za FP receptor od latanoprosta. Farmakodinamićka ispitivanja u majmuna pokazuju da tafluprost smanjuje intraokularni tlak povećavanjem uveoskleralnog otjecanja oćne vodice.

### Farmakodinamički učinci

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

Kad se 0,0015% oftalmološka otopina tafluprosta primjenjivala na zečevima, jedanput na dan tijekom 4 tjedna, protok krvi kroz glavu vidnog živca bio je značajno (15%) 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 benzalkonijev 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 tafluprostrom uspoređivalo 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 tafluprostatne 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 sistemskoj 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 tafluprostatne kiseline na humani serumski albumin *in vitro* iznosilo je 99% kod doze tafluprostatne kiseline od 500 ng/ml.

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

Nakon primjene <sup>3</sup>H-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 tafluprostatne kiseline koja je bila od 4 do 40 puta viša od maksimalnih koncentracija tafluprostatne 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<sub>max</sub> ili više od 2 200 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 (tafluprostatne 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 bočice: 3 mjeseca.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.  
Nakon otvaranja: čuvati na temperaturi ispod 25 ° C.

Čuvati u originalnoj kutiji zbog zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirne bočice od polietilena niske gustoće (LDPE) s bijelim Aptar OSD (polietilen, polipropilen, ciklički olefini kopolimer) s plavim polietilenskim poklopcem. Svaka bočica ima volumen punjenja od 3 ml, 5 ml ili 7ml.

Dostupna su sljedeća pakiranja: kutije s 1 ili 3 bočice od 3 ml (svaka bočica je namijenjena za razdoblje uporabe od mjesec dana od strane bolesnika), 1 bočicom od 5 ml (za 2 mjeseca) ili 1 bočicom od 7 ml (za 3 mjeseca).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja 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-485560365

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.07.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10. srpnja 2023.