

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SAFLUTAN 15 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio, soluzione, contiene 15 microgrammi di tafluprost.
Un flacone (2,5 ml) di collirio, soluzione, contiene 37,5 microgrammi di tafluprost.
Eccipiente: 0,1 mg di benzalconio cloruro in 1 ml di collirio, soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione (collirio).
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare.

Come monoterapia nei pazienti

- che abbiano risposto in misura insufficiente alla terapia di prima linea
- che non tollerino o per i quali sia controindicata la terapia di prima linea

Come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti.

SAFLUTAN è indicato in adulti ≥ 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una goccia di SAFLUTAN nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i), una volta al giorno, di sera.

La dose non deve superare una sola applicazione quotidiana, poiché somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.

Uso negli anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun adattamento posologico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tafluprost nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Uso nella compromissione renale/epatica

Il tafluprost non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale/epatica, pertanto è necessario utilizzarlo con cautela in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Per prevenire la possibile contaminazione della soluzione, i pazienti non devono toccarsi le palpebre, le zone circostanti o qualsiasi altra superficie con la punta dell'applicatore del flacone.

Per ridurre il rischio di inscurimento della cute palpebrale, i pazienti devono asportare ogni eventuale residuo di soluzione dalla pelle. Come con qualsiasi altro collirio, si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delicata della palpebra dopo la somministrazione. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oculare.

Nel caso in cui si utilizzi più di un medicinale oftalmico per uso topico, ciascun medicinale deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo tafluprost o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati sulla possibilità di allungamento delle ciglia, inscurimento della cute palpebrale e aumento della pigmentazione dell'iride. Alcuni di questi cambiamenti possono essere permanenti e possono causare differenze di aspetto tra i due occhi nel caso in cui venga trattato un solo occhio.

Il cambiamento della pigmentazione dell'iride si verifica lentamente e può non essere apprezzabile per diversi mesi. Il cambiamento del colore dell'occhio è stato osservato soprattutto in pazienti con iridi a colorazione mista, ad esempio blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Nei casi di trattamento unilaterale, il rischio di eterocromia permanente è evidente.

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli in aree dove la soluzione di tafluprost viene ripetutamente a contatto con la superficie della pelle.

Non c'è esperienza sull'uso del tafluprost nei pazienti con glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito. Esiste solo esperienza limitata con il tafluprost nei pazienti afachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo.

Si raccomanda cautela nell'uso di tafluprost nei pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino o con lenti in camera anteriore o nei pazienti con fattori di rischio noti di edema maculare cistoide o di irite/uveite.

Non c'è esperienza nei pazienti con asma grave. Pertanto, tali pazienti devono essere trattati con cautela.

È stato riportato che il benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei prodotti oftalmici, può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. Poiché SAFLUTAN contiene benzalconio cloruro, è necessario un attento monitoraggio nell'uso frequente o prolungato in pazienti affetti da secchezza oculare o nelle condizioni in cui la cornea è compromessa.

SAFLUTAN contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione ed attendere almeno 15 minuti prima di rimetterle. È noto che il benzalconio cloruro può scolorire le lenti a contatto morbide.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si prevedono interazioni nell'uomo, poiché dopo il dosaggio oculare, le concentrazioni sistemiche del tafluprost sono estremamente basse. Pertanto, con il tafluprost non sono stati effettuati studi di interazione specifici con altri medicinali.

In studi clinici, il tafluprost è stato usato in concomitanza al timololo senza evidenza di interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

SAFLUTAN non deve essere usato nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile, a meno che non vengano adottate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tafluprost in donne in gravidanza. Il tafluprost può avere effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, SAFLUTAN non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità (nel caso in cui non siano disponibili altre opzioni terapeutiche).

Allattamento

Non è noto se il tafluprost o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Uno studio nel ratto ha mostrato l'escrezione del tafluprost e/o dei suoi metaboliti nel latte materno dopo somministrazione topica (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, il tafluprost non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Nei ratti maschi e femmine, la capacità di accoppiamento e la fertilità non sono state influenzate da dosi di tafluprost per via endovenosa fino a 100 µg/kg/die.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tafluprost non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Come per qualsiasi trattamento oftalmico, in caso di transitorio offuscamento della vista dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la vista ritorni nitida prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici, oltre 1.400 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con il tafluprost con conservante, sia in monoterapia che come terapia aggiuntiva al timololo 0,5%. L'evento avverso correlato al trattamento più comunemente verificatosi è stato l'iperemia oculare. Questo si è verificato nel 13% circa dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici con il tafluprost con conservante in Europa e negli USA. Nella maggior parte dei casi, quest'evento è stato lieve e ha condotto all'interruzione della terapia in media nello 0,4% dei pazienti partecipanti agli studi pilota. In uno studio di 3 mesi, di fase III condotto negli USA che confrontava la formulazione di tafluprost senza conservante con la formulazione di timololo senza conservante, l'iperemia oculare si è verificata nel 4,1% (13/320) dei pazienti trattati con tafluprost.

I seguenti effetti indesiderati correlati al trattamento sono stati osservati in studi clinici condotti con il tafluprost in Europa e negli USA dopo un follow-up massimo di 24 mesi:

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza.

Patologie del sistema nervoso

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): cefalea

Patologie dell'occhio

Molto comune ($\geq 1/10$): iperemia congiuntivale/oculare

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): prurito oculare, irritazione oculare, dolore oculare, alterazioni delle ciglia (aumento di lunghezza, spessore e numero), secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi,

alterazione del colore delle ciglia, eritema delle palpebre, cheratite puntata superficiale (CPS), fotofobia, aumento della lacrimazione, visione offuscata, ridotta acuità visiva e aumento della pigmentazione dell'iride.

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): pigmentazione delle palpebre, edema delle palpebre, astenopia, edema congiuntivale, secrezione oculare, blefarite, presenza di cellule in camera anteriore, fastidio oculare, distensione all'infuori della camera anteriore, pigmentazione congiuntivale, follicoli congiuntivali, congiuntivite allergica e sensazioni anomale nell'occhio.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): irite/uveite, approfondimento del solco delle palpebre, edema maculare/edema maculare cistoide.

Casi di calcificazione corneale sono stati segnalati molto raramente in associazione all'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee danneggiate in modo significativo.

Patologie respiratorie

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): esacerbazione dell'asma, dispnea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): ipertricosi delle palpebre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio in seguito a somministrazione oculare. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine

Codice ATC: S01EE05

Meccanismo d'azione

Il tafluprost è un analogo fluorinato della prostaglandina $F_{2\alpha}$. Il tafluprost acido, il metabolita biologicamente attivo del tafluprost, è un agonista altamente potente e selettivo del recettore prostanoide umano FP. Il tafluprost acido presenta un'affinità per il recettore FP 12 volte maggiore rispetto al latanoprost. Studi di farmacodinamica nelle scimmie indicano che il tafluprost riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso uveosclerale dell'umore acqueo.

Effetti farmacodinamici

Gli esperimenti in scimmie normotese e con ipertensione oculare hanno mostrato che tafluprost è un composto efficace nel ridurre la pressione intraoculare. Nello studio che valutava l'effetto dei metaboliti di tafluprost nel ridurre la pressione intraoculare soltanto tafluprost acido ha ridotto la pressione intraoculare in modo significativo.

Nei conigli trattati per 4 settimane con una soluzione oftalmica allo 0,0015% di tafluprost una volta al giorno, il flusso ematico della testa del nervo ottico era significativamente aumentato (15%) rispetto al basale, misurato con laser speckle flowgraphy ai giorni 14 e 28.

Efficacia clinica

La riduzione della pressione intraoculare inizia dalle 2 alle 4 ore dopo la prima somministrazione e l'effetto massimo si raggiunge circa 12 ore dopo l'instillazione. La durata dell'effetto è mantenuto per almeno 24 ore. Studi pilota con una formulazione di tafluprost contenente il conservante benzalconio cloruro hanno dimostrato che il tafluprost è efficace in monoterapia e mostra un effetto additivo se somministrato come terapia aggiuntiva al timololo: in uno studio di 6 mesi, il tafluprost ha mostrato un effetto significativo di riduzione della pressione intraoculare da 6 a 8 mmHg in diversi momenti della giornata, rispetto ai 7-9 mmHg ottenuti con il latanoprost. In un secondo studio clinico di 6 mesi, il tafluprost ha ridotto la pressione intraoculare da 5 a 7 mmHg rispetto ai 4-6 mmHg ottenuti con il timololo. L'effetto di riduzione della pressione intraoculare del tafluprost è stato mantenuto nell'estensione di tali studi fino a 12 mesi. In uno studio della durata di 6 settimane l'effetto di riduzione del tafluprost sulla pressione intraoculare è stato confrontato a quello del suo solvente quando utilizzato in aggiunta al timololo. Gli effetti addizionali di riduzione della pressione intraoculare, comparati ai valori basali (misurati dopo 4 settimane di somministrazione di timololo) sono stati da 5 a 6 mmHg nel gruppo timololo-tafluprost e da 3 a 4 mmHg nel gruppo timololo-veicolo. Le formulazioni di tafluprost con e senza conservante hanno mostrato un effetto simile di riduzione della pressione intraoculare superiore a 5 mmHg in un piccolo studio di cross-over con un periodo di trattamento di 4 settimane. Inoltre, in uno studio di 3 mesi condotto negli USA che confrontava la formulazione di tafluprost senza conservante con la formulazione di timololo senza conservante, l'effetto di tafluprost nel ridurre la pressione intraoculare era tra 6,2 e 7,4 mmHg a tempi di valutazione differenti mentre quello del timololo variava tra 5,3 e 7,5 mmHg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione oculare una volta al giorno di una goccia di tafluprost 0,0015% collirio in entrambi gli occhi per 8 giorni, le concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido sono risultate basse e hanno mostrato profili simili ai giorni 1 e 8. Le concentrazioni plasmatiche hanno presentato un picco a 10 minuti dalla somministrazione e sono diminuite al di sotto della soglia inferiore di rilevazione (10 pg/ml) prima di un'ora dopo la somministrazione. I valori medi di C_{max} (24,4 e 31,4 pg/ml) e AUC_{0-last} (405,9 e 581,1 pg*min/ml) erano simili ai giorni 1 e 8, indicando che era stata raggiunta una concentrazione farmacologica costante durante la prima settimana di somministrazione oculare. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità sistemica tra le formulazioni con e senza conservante.

In uno studio nel coniglio, l'assorbimento del tafluprost nell'umore acqueo è risultato comparabile dopo una singola instillazione oculare della soluzione oftalmica di tafluprost 0,0015% con o senza conservante.

Distribuzione

Nella scimmia, non è stata osservata alcuna distribuzione specifica del tafluprost radiomarcato nel corpo irido-ciliare o nella coroide, compreso l'epitelio retinico pigmentato; ciò è indicativo di una bassa affinità per il pigmento melanina. In uno studio di autoradiografia dell'intero organismo nei ratti, la più elevata concentrazione di radioattività è stata osservata nella cornea seguita dalle palpebre, dalla sclera e dall'iride. Al di fuori dell'occhio la radioattività era distribuita tra l'apparato lacrimale, il palato, l'esofago e il tratto gastrointestinale, il rene, il fegato, la cistifellea e la vescica urinaria.

Il legame di tafluprost acido all'albumina sierica umana *in vitro* è stato del 99% a 500 ng/ml di tafluprost acido.

Biotrasformazione

La principale via metabolica del tafluprost nell'uomo, che è stata testata *in vitro*, consiste nell'idrolisi al metabolita farmacologicamente attivo, tafluprost acido, che è ulteriormente metabolizzato tramite glucuronidazione o beta ossidazione. I prodotti della beta ossidazione, acidi 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor del tafluprost, che sono farmacologicamente inattivi, possono essere glucuronidati o idrossilati. Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) non partecipa al metabolismo di tafluprost acido. In base allo studio nel tessuto corneale del coniglio e con enzimi purificati, l'esterasi principale responsabile dell'idrolisi dell'estere a tafluprost acido è la carbossilesterasi. La butilcolinesterasi, ma non l'acetilcolinesterasi, può anche contribuire all'idrolisi.

Eliminazione

In seguito alla monosomministrazione giornaliera di ³H-tafluprost (soluzione oftalmica allo 0,005%; 5 µl/occhio) per 21 giorni in entrambi gli occhi nei ratti, approssimativamente l'87% della dose radioattiva totale è stata ritrovata negli escreti. La percentuale della dose totale escreta nelle urine è stata approssimativamente del 27-38% e approssimativamente il 44-58% della dose è stata escreta nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità sistemica a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come con altri agonisti PGF₂, la somministrazione topica oculare a dosi ripetute del tafluprost nella scimmia ha indotto effetti irreversibili sulla pigmentazione dell'iride e un aumento reversibile dell'ampiezza della fessura palpebrale.

Un'aumentata contrattilità uterina *in vitro* è stata osservata nel ratto e nel coniglio con concentrazioni di tafluprost acido superiori, rispettivamente, da 4 a 40 volte le massime concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido nell'uomo. L'attività uterotonica di tafluprost non è stata studiata in preparazioni di utero umano.

Nel ratto e nel coniglio sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione endovenosa. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla fase iniziale dello sviluppo embrionale dei ratti a esposizioni sistemiche di oltre 12.000 volte l'esposizione clinica massima basata sulla C_{max} o superiore a 2.200 volte a quella basata sull'AUC.

In studi convenzionali di sviluppo embrio-fetale, il tafluprost ha indotto riduzioni del peso corporeo fetale e un aumento delle perdite post-impianto. Il tafluprost ha aumentato l'incidenza di anomalie scheletriche nel ratto e l'incidenza di malformazioni craniche, cerebrali e spinali nel coniglio. Nello studio condotto nel coniglio, i livelli plasmatici del tafluprost e dei suoi metaboliti sono risultati inferiori al livello di quantificazione.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto nel ratto, a dosi di tafluprost superiori a 20 volte la dose clinica, nella prole sono stati osservati aumento della mortalità neonatale, peso corporeo ridotto e ritardato dispiegamento del padiglione auricolare.

Gli esperimenti condotti nel ratto con il tafluprost radiomarcato hanno mostrato che circa lo 0,1% della dose applicata topicamente negli occhi è passato nel latte. Poiché l'emivita del metabolita attivo (tafluprost acido) nel plasma è molto breve (non rilevabile dopo 30 minuti nell'uomo), la maggior parte della radioattività era dovuta probabilmente a metaboliti con attività farmacologica scarsa o assente. Sulla base del metabolismo del farmaco e delle prostaglandine naturali, ci si attende una biodisponibilità orale molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Glicerolo
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Disodio edetato
Polisorbato 80
Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polipropilene trasparente con punta del contagocce in polipropilene e tappo in polietilene ad alta densità. Ciascun flacone ha un volume di riempimento di 2,5 ml.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole contenenti 1 o 3 flaconi da 2,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Santen Italy S.r.l.
Via Roberto Lepetit
8/10 - 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15 Microgrammi/ML COLLIRIO, SOLUZIONE
1 flacone 2,5 ml AIC n. 038926010
15 Microgrammi/ML COLLIRIO, SOLUZIONE
3 flaconi 2,5 ml AIC n. 038926022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Maggio 2010
Data di ultimo rinnovo: Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SAFLUTAN 15 microgrammi/ml collirio, soluzione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio, soluzione contiene 15 microgrammi di tafluprost.

Un contenitore monodose (0,3 ml) di collirio, soluzione contiene 4,5 microgrammi di tafluprost.

Una goccia (circa 30 µl) contiene circa 0,45 microgrammi di tafluprost.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose (collirio).

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare.

Come monoterapia nei pazienti:

- che possano trarre beneficio da un collirio privo di conservanti
- che abbiano risposto in misura insufficiente alla terapia di prima linea
- che non tollerino o per i quali sia controindicata la terapia di prima linea.

Come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti.

SAFLUTAN è indicato in adulti ≥ 18 anni.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una goccia di SAFLUTAN nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i), una volta al giorno, di sera.

La dose non deve superare una sola applicazione quotidiana, poiché somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.

Esclusivamente monouso; un contenitore è sufficiente per il trattamento di entrambi gli occhi. Dopo l'uso, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita immediatamente.

Uso negli anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun adattamento posologico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tafluprost nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Uso nella compromissione renale/epatica

Il tafluprost non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale/epatica, pertanto è necessario utilizzarlo con cautela in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Per ridurre il rischio di inscurimento della cute palpebrale, i pazienti devono asportare ogni eventuale residuo di soluzione dalla pelle. Come anche nell'uso di molti altri colliri, si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o la delicata chiusura della palpebra dopo la somministrazione. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico dei medicinali somministrati per via oculare.

Nel caso in cui si utilizzi più di un medicinale oftalmico per uso topico, ciascun medicinale deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo tafluprost o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati sulla possibilità di allungamento delle ciglia, inscurimento della cute palpebrale e aumento della pigmentazione dell'iride. Alcuni di questi cambiamenti possono essere permanenti e possono causare differenze di aspetto tra i due occhi nel caso in cui venga trattato un solo occhio.

Il cambiamento della pigmentazione dell'iride si verifica lentamente e può non essere apprezzabile per diversi mesi. Il cambiamento del colore dell'occhio è stato osservato soprattutto in pazienti con iridi a colorazione mista, ad esempio blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Nei casi di trattamento unilaterale, il rischio di eterocromia permanente è evidente.

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli in aree dove la soluzione di tafluprost viene ripetutamente a contatto con la superficie della pelle.

Non c'è esperienza sull'uso del tafluprost nei pazienti con glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito. Esiste solo esperienza limitata con il tafluprost nei pazienti afachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo.

Si raccomanda cautela nell'uso di tafluprost nei pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino o con lenti in camera anteriore o nei pazienti con fattori di rischio noti di edema maculare cistoide o di irite/uveite.

Non c'è esperienza nei pazienti con asma grave. Pertanto, tali pazienti devono essere trattati con cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non si prevedono interazioni nell'uomo, poiché dopo il dosaggio oculare, le concentrazioni sistemiche di tafluprost sono estremamente basse. Pertanto, con il tafluprost non sono stati effettuati studi di interazione specifici con altri medicinali.

In studi clinici, il tafluprost è stato usato in concomitanza al timololo senza evidenza di interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

SAFLUTAN non deve essere usato nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile, a meno che non vengano adottate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del tafluprost in donne in gravidanza. Il tafluprost può avere effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, SAFLUTAN non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità (nel caso in cui non siano disponibili altre opzioni terapeutiche).

Allattamento

Non è noto se il tafluprost o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Uno studio nel ratto ha mostrato l'escrezione del tafluprost e/o dei suoi metaboliti nel latte materno dopo somministrazione topica (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, il tafluprost non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Nei ratti maschi e femmine, la capacità di accoppiamento e la fertilità non sono state influenzate da dosi di tafluprost per via endovenosa fino a 100 µg/kg/die.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tafluprost non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Come per qualsiasi trattamento oftalmico, in caso di transitorio offuscamento della vista dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la vista ritorni nitida prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

In studi clinici, oltre 1.400 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con il tafluprost con conservante, sia in monoterapia che come terapia aggiuntiva al timololo 0,5%. L'evento avverso correlato al trattamento più comunemente verificatosi è stato l'iperemia congiuntivale. Questo si è verificato nel 13% circa dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici con tafluprost con conservante in Europa e negli USA. Nella maggior parte dei casi, quest'evento è stato lieve e ha condotto all'interruzione della terapia in media nello 0,4% dei pazienti partecipanti agli studi pilota. In uno studio di 3 mesi, di fase III condotto negli USA che confrontava la formulazione di tafluprost senza conservante con la formulazione di timololo senza conservante, l'iperemia oculare si è verificata nel 4,1% (13/320) dei pazienti trattati con tafluprost.

I seguenti effetti indesiderati correlati al trattamento sono stati osservati in studi clinici condotti con il tafluprost in Europa e negli USA dopo un follow-up massimo di 24 mesi:

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza.

Patologie del sistema nervoso

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): mal di testa

Patologie dell'occhio

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): prurito oculare, irritazione oculare, dolore oculare, iperemia congiuntivale/oculare, alterazioni delle ciglia (aumento di lunghezza, spessore e numero), secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, alterazione del colore delle ciglia, eritema palpebrale, cheratite puntata superficiale (CPS), fotofobia, aumento della lacrimazione, visione offuscata, ridotta acuità visiva e aumento della pigmentazione dell'iride.

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): pigmentazione palpebrale, edema palpebrale, astenopia, edema congiuntivale, secrezione oculare, blefarite, cellule in camera anteriore, fastidio oculare, distensione all'infuori della camera anteriore, pigmentazione congiuntivale, follicoli congiuntivali, congiuntivite allergica e sensazioni anomale nell'occhio.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): irite/uveite, approfondimento del solco palpebrale, edema maculare/edema maculare cistoide.

Casi di calcificazione corneale sono stati segnalati molto raramente in associazione all'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee danneggiate in modo significativo.

Patologie respiratorie

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): esacerbazione dell'asma, dispnea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): ipertricosi palpebrale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio in seguito a somministrazione oculare. Comunque, in caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine

Codice ATC: S01EE05

Meccanismo d'azione

Il tafluprost è un analogo fluorinato della prostaglandina $F_{2\alpha}$. Il tafluprost acido, il metabolita biologicamente attivo del tafluprost, è un agonista altamente potente e selettivo del recettore prostanoide umano FP. Il tafluprost acido presenta un'affinità per il recettore FP 12 volte maggiore rispetto al latanoprost. Studi di farmacodinamica nella scimmia indicano che il tafluprost riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso uveosclerale dell'umore acqueo.

Effetti farmacodinamici

Gli esperimenti in scimmie normotese e con ipertensione oculare hanno mostrato che tafluprost è un composto efficace nel ridurre la pressione intraoculare. Nello studio che valutava l'effetto dei metaboliti di tafluprost nel ridurre la pressione intraoculare soltanto tafluprost acido ha ridotto la pressione intraoculare in modo significativo.

Nei conigli trattati per 4 settimane con una soluzione oftalmica allo 0,0015% di tafluprost una volta al giorno, il flusso ematico alla testa del nervo ottico era significativamente aumentato (15%) rispetto al basale, misurato con laser speckle flowgraphy ai giorni 14 e 28.

Efficacia clinica

La riduzione della pressione intraoculare inizia dalle 2 alle 4 ore dopo la prima somministrazione e l'effetto massimo si raggiunge circa 12 ore dopo l'instillazione. La durata dell'effetto è mantenuta per almeno 24 ore. Studi pilota con una formulazione di tafluprost contenente il conservante benzalconio cloruro hanno dimostrato che il tafluprost è efficace in monoterapia e possiede un effetto additivo se somministrato come terapia aggiuntiva al timololo: in uno studio di 6 mesi, il tafluprost ha mostrato un effetto significativo di riduzione della pressione intraoculare da 6 a 8 mmHg in diversi momenti della giornata, rispetto ai 7-9 mmHg ottenuti con il latanoprost. In un secondo studio clinico di 6 mesi, il tafluprost ha ridotto la pressione intraoculare di 5-7 mmHg rispetto ai 4-6 mmHg ottenuti con il timololo. L'effetto di riduzione della pressione intraoculare del tafluprost è stato mantenuto nell'estensione di tali studi fino a 12 mesi. In uno studio della durata di 6 settimane l'effetto di riduzione del tafluprost sulla pressione intraoculare è stato comparato a quello del suo solvente quando utilizzato in aggiunta al timololo. Gli effetti addizionali di riduzione della pressione intraoculare, comparati ai valori basali (misurati dopo 4 settimane di somministrazione di timololo) sono stati da 5 a 6 mmHg nel gruppo timololo-tafluprost e da 3 a 4 mmHg nel gruppo timololo-veicolo. Le formulazioni di tafluprost con e senza conservante hanno mostrato un effetto simile di riduzione della pressione intraoculare superiore a 5 mmHg in un piccolo studio di cross-over con un periodo di trattamento di 4 settimane. Inoltre, in uno studio di 3 mesi condotto negli USA che confrontava la formulazione di tafluprost senza conservante con la formulazione di timololo senza conservante, l'effetto di tafluprost nel ridurre la pressione intraoculare era tra 6,2 e 7,4 mmHg a tempi di valutazione differenti mentre quella del timololo variava tra 5,3 e 7,5 mmHg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione oculare una volta al giorno di una goccia di tafluprost privo di conservanti 0,0015% collirio in contenitore per singola dose in entrambi gli occhi per 8 giorni, le concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido sono risultate basse e hanno mostrato profili simili ai giorni 1 e 8. Le concentrazioni plasmatiche hanno presentato un picco a 10 minuti dalla somministrazione e sono diminuite al di sotto della soglia inferiore di rilevazione (10 pg/ml) prima di un'ora dopo la somministrazione. I valori medi di C_{max} (26,2 e 26,6 pg/ml) e AUC_{0-last} (394,3 e 431,9 pg*min/ml) erano simili ai giorni 1 e 8, indicando che era stata raggiunta una concentrazione farmacologica costante durante la prima settimana di somministrazione oculare. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità sistemica tra le formulazioni con e senza conservante.

In uno studio nel coniglio, l'assorbimento del tafluprost nell'umore acqueo è risultato comparabile dopo una singola instillazione oculare delle soluzioni oftalmiche di tafluprost 0,0015% con o senza conservante.

Distribuzione

Nella scimmia, non è stata osservata alcuna distribuzione specifica del tafluprost radiomarcato nel corpo irido-ciliare o nella corioide, compreso l'epitelio retinico pigmentato; ciò è indicativo di una bassa affinità per il pigmento melanina. In uno studio di autoradiografia dell'intero organismo nei ratti, la più elevata concentrazione di radioattività è stata osservata nella cornea seguita dalle palpebre, dalla sclera e dall'iride. Al di fuori dell'occhio, la radioattività era distribuita nell'apparato lacrimale, palato, esofago e tratto gastrointestinale, rene, fegato, cistifellea e vescica urinaria.

Il legame del tafluprost acido all'albumina sierica umana *in vitro* è stato del 99% a 500 ng/ml di tafluprost acido.

Biotrasformazione

La principale via metabolica del tafluprost nell'uomo, che è stata testata *in vitro*, consiste nell'idrolisi del metabolita farmacologicamente attivo, il tafluprost acido, che è ulteriormente metabolizzato tramite glucuronidazione o beta ossidazione. I prodotti della beta ossidazione, acidi 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor del tafluprost, che sono farmacologicamente inattivi, possono essere glucuronidati o idrossilati. Il sistema

enzimatico del citocromo P450 (CYP) non partecipa al metabolismo di tafluprost acido. In base allo studio nel tessuto corneale del coniglio e con enzimi purificati, l'esterasi principale responsabile dell'idrolisi dell'estere a tafluprost acido è la carbossilesterasi. La butilcolinesterasi, ma non l'acetilcolinesterasi, può anche contribuire all'idrolisi.

Eliminazione

In seguito alla monosomministrazione giornaliera di ³H-tafluprost (soluzione oftalmica allo 0,005%; 5 µl/occhio) per 21 giorni in entrambi gli occhi nei ratti, approssimativamente l'87% della dose radioattiva totale è stata ritrovata negli escreti. La percentuale della dose totale escreta nelle urine è stata approssimativamente del 27-38% e circa il 44-58% della dose è stata escreta nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità sistemica a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come con altri agonisti PGF₂, la somministrazione topica oculare a dosi ripetute del tafluprost nella scimmia ha indotto effetti irreversibili sulla pigmentazione dell'iride e un aumento reversibile dell'ampiezza della fessura palpebrale.

Un'aumentata contrattilità uterina *in vitro* è stata osservata nel ratto e nel coniglio con concentrazioni di tafluprost acido superiori, rispettivamente, di 4 e 40 volte le massime concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido nell'uomo. L'attività uterotonica del tafluprost non è stata studiata in preparazioni di utero umano.

Nel ratto e nel coniglio sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione endovenosa. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla fase iniziale dello sviluppo embrionale dei ratti a esposizioni sistemiche di oltre 12.000 volte l'esposizione clinica massima basata sulla C_{max} o superiore a 2.200 volte a quella basata sull'AUC.

In studi convenzionali di sviluppo embrio-fetale, il tafluprost ha indotto una riduzione del peso corporeo fetale e un aumento delle perdite post-impianto. Il tafluprost ha aumentato l'incidenza di anomalie scheletriche nel ratto e l'incidenza di malformazioni craniche, cerebrali e spinali nel coniglio. Nello studio condotto nel coniglio, i livelli plasmatici del tafluprost e dei suoi metaboliti sono risultati inferiori al livello di quantificazione.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto nel ratto, con dosi di tafluprost superiori a 20 volte la dose clinica, nella prole sono stati osservati aumento della mortalità neonatale, peso corporeo ridotto e ritardato dispiegamento del padiglione auricolare.

Gli esperimenti condotti nel ratto con il tafluprost radiomarcato hanno mostrato che circa lo 0,1% della dose applicata topicamente negli occhi è passato nel latte. Poiché l'emivita del metabolita attivo (tafluprost acido) nel plasma è molto breve (non rilevabile dopo 30 minuti nell'uomo), la maggior parte della radioattività era dovuta probabilmente a metaboliti con attività farmacologica scarsa o assente. Sulla base del metabolismo del farmaco e delle prostaglandine naturali, ci si attende una biodisponibilità orale molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo

Sodio diidrogeno fosfato diidrato

Disodio edetato

Polisorbato 80

Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura della busta di alluminio: 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Dopo l'apertura della busta di alluminio:

- Conservare i contenitori monodose nella busta di alluminio originale.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Smaltire immediatamente dopo l'uso il contenitore monodose aperto con gli eventuali residui della soluzione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) confezionati in busta di alluminio. Ogni contenitore monodose ha un volume di riempimento di 0,3 ml e ogni busta di alluminio contiene 10 contenitori.

Sono disponibili le seguenti confezioni: 30 x 0,3 ml contenitori monodose e 90 x 0,3 ml contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Santen Italy S.r.l.
Via Roberto Lepetit
8/10 - 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038926034 - "15 Microgrammi/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 30 FLACONI IN LDPE DA 0,3 ML

038926046 - "15 Microgrammi/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 90 FLACONI IN LDPE DA 0,3 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2010

Data del rinnovo più recente: Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco