

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SAFLUTAN 15 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de colirio en solución contiene 15 microgramos de tafluprost.

Un envase unidosis (0,3 ml) de colirio en solución contiene 4,5 microgramos de tafluprost. Una gota (aproximadamente 30 μ l) contiene aproximadamente 0,45 microgramos de tafluprost.

Excipiente con efecto conocido: Un ml del colirio en solución contiene 1,2 mg de fosfatos y una gota contiene alrededor de 0,04 mg de fosfatos.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución en envase unidosis (colirio).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Como monoterapia en pacientes:

- que pueden beneficiarse de la utilización de colirios sin conservantes.
- que responden insuficientemente al tratamiento de primera línea.
- intolerantes o con contraindicaciones al tratamiento de primera línea.

Como tratamiento adyuvante de los betabloqueantes.

SAFLUTAN está indicado en adultos \geq 18 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es una gota de SAFLUTAN en el saco conjuntival del ojo o los ojos afectados, una vez al día, por la noche.

La dosis no debe exceder de una vez al día, ya que una administración más frecuente puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular.

Para un solo uso, un envase es suficiente para tratar los dos ojos. La solución no utilizada debe ser desechada inmediatamente después de su uso.

Uso en personas de edad avanzada

No es necesario modificar la posología en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tafluprost en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Uso en insuficiencia renal o hepática

Tafluprost no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática y, por tanto, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Forma de administración

Con el fin de reducir el riesgo de oscurecimiento de la piel de los párpados, los pacientes deben eliminar el exceso de solución de la piel. Al igual que con otros colirios, se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar con cuidado el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía oftálmica.

Cuando se utilice más de un medicamento oftálmico tópico, debe administrarse con un intervalo de separación de al menos 5 minutos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo tafluprost o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de la piel de los párpados y aumento de la pigmentación del iris. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y pueden causar diferencias en el aspecto de los ojos cuando se trata sólo uno de ellos.

El cambio en la pigmentación del iris se produce lentamente y puede no evidenciarse durante varios meses. El cambio en el color del ojo se ha observado predominantemente en los pacientes con diferentes colores en el iris, por ejemplo, azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón y verde-marrón. Es evidente el riesgo de heterocromía entre los ojos en los casos unilaterales.

Existe la posibilidad de que crezca pelo en zonas en las que tafluprost entra en contacto con la superficie de la piel repetidamente.

No hay experiencia con tafluprost en glaucoma neovascular, por cierre del ángulo, de ángulo estrecho o congénito. Sólo hay experiencia limitada con tafluprost en pacientes afáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se recomienda precaución al usar tafluprost en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o con lentes en la cámara anterior, o en los pacientes con factores de riesgo comprobados de edema macular cistoide, de iriditis o uveítis.

No hay experiencia en pacientes con asma grave. Por tanto, estos pacientes deben tratarse con precaución.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se prevén interacciones en los seres humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de tafluprost son sumamente bajas después de la administración por vía oftálmica. Por ello, no se han realizado estudios específicos de interacción entre tafluprost y otros medicamentos.

En los ensayos clínicos, tafluprost se empleó concomitantemente con timolol, no habiéndose observado indicios de interacción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

SAFLUTAN no debe emplearse en mujeres en edad fértil, a menos que se apliquen medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 5.3).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de tafluprost en mujeres embarazadas. Tafluprost puede tener efectos farmacológicos perjudiciales en el embarazo y/o el feto/recién nacido. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por lo tanto, SAFLUTAN no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario (en caso de que no se disponga de otras opciones de tratamiento).

Lactancia

Se desconoce si tafluprost o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Un estudio realizado en ratas ha demostrado la excreción de tafluprost y/o sus metabolitos a través de la leche materna después de la administración tópica (ver sección 5.3). Por lo tanto, tafluprost no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

El rendimiento en el apareamiento y la fertilidad en ratas macho y hembra no se vieron afectados al administrar dosis hasta 100 µg/kg/día de tafluprost por vía intravenosa.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tafluprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Al igual que cualquier tratamiento ocular, en el caso de producirse visión borrosa transitoria después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o de utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, más de 1.400 pacientes han sido tratados con tafluprost con conservante en monoterapia o como tratamiento adyuvante con timolol al 0,5 %. La reacción adversa relacionada con el tratamiento notificada con mayor frecuencia fue la hiperemia ocular. Ésta se produjo en aproximadamente el 13% de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos con tafluprost con conservante en Europa y Estados Unidos. En la mayoría de los casos fue leve y llevó a la suspensión del tratamiento en un promedio del 0,4 % de los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes. En un ensayo en fase III de 3 meses de duración en Estados Unidos, en el que se comparaba la formulación de tafluprost sin conservante con la formulación de timolol sin conservante, se produjo hiperemia ocular en el 4,1 % (13/320) de los pacientes tratados con tafluprost.

Se notificaron los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento durante los ensayos clínicos con tafluprost en Europa y Estados Unidos, después de un periodo de seguimiento máximo de 24 meses:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea.

Trastornos oculares

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): prurito en el ojo, irritación ocular, dolor ocular, hiperemia de la conjuntiva/ocular, cambios en las pestañas (aumento de la longitud, el grosor y la cantidad de pestañas), ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, alteración del color de las pestañas, eritema del párpado, queratitis punteada superficial (QPS), fotofobia, aumento del lagrimeo, visión borrosa, disminución de la agudeza visual y aumento de la pigmentación del iris.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pigmentación palpebral, edema palpebral, astenopía, edema conjuntival, secreción ocular, blefaritis, células en cámara anterior, molestias oculares, brote de cámara anterior, pigmentación conjuntival, folículos conjuntivales, conjuntivitis alérgica y sensación anormal en el ojo.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): iritis/uveítis, surco palpebral hundido, edema macular/edema macular cistoide.

En algunos pacientes con daños significativos en las córneas se han notificado casos de calcificación corneal muy raramente asociados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

Trastornos respiratorios

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): exacerbación de asma, disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipertrichosis del párpado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Es improbable que se produzca una sobredosis después de la administración por vía oftálmica. En caso de producirse una sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos, análogos de prostaglandinas.

Código ATC: S01EE05

Mecanismo de acción

Tafluprost es un análogo fluorado de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. El ácido de tafluprost, metabolito biológicamente activo de tafluprost, es un agonista altamente potente y selectivo del receptor FP prostanoide humano. El ácido de tafluprost tiene una afinidad 12 veces superior por el receptor FP que la de latanoprost. Los estudios farmacodinámicos realizados en monos indican que tafluprost reduce la presión intraocular al aumentar el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso.

Efectos farmacodinámicos

Los experimentos en monos con hipertensión ocular y normotensos mostraron que tafluprost es un compuesto efectivo para reducir la presión intraocular. En el estudio que investigó el efecto reductor de la presión intraocular de los metabolitos de tafluprost solamente el ácido de tafluprost redujo significativamente la presión intraocular.

Cuando se trató a conejos durante 4 semanas con colirio en solución de tafluprost al 0,0015 %, una vez al día, el flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico aumentó significativamente (15 %) en comparación con los valores iniciales cuando se midió mediante flujografía de manchas por láser en los días 14 y 28.

Eficacia clínica

La disminución de la presión intraocular comienza entre 2 y 4 horas después de la primera administración y el efecto máximo se alcanza aproximadamente 12 horas después de la instilación. La duración del efecto se mantiene durante un mínimo de 24 horas. Los ensayos pivotaes con una formulación de tafluprost que contenía el conservante cloruro de benzalconio, han demostrado que tafluprost es eficaz como monoterapia y tiene un efecto aditivo cuando se administra como tratamiento adyuvante del timolol. En un ensayo de 6 meses de duración, tafluprost mostró un efecto reductor significativo de la presión intraocular, de 6 a 8 mm Hg, en diferentes momentos del día, en comparación con 7 a 9 mm Hg con latanoprost. En un segundo ensayo clínico de 6 meses de duración, tafluprost redujo la presión intraocular en 5 a 7 mm Hg, en comparación con 4 a 6 mmHg con timolol. El efecto reductor de la presión intraocular de tafluprost se mantuvo en la ampliación de estos ensayos hasta 12 meses. En un ensayo de 6 semanas, se comparó el efecto reductor de la presión intraocular de tafluprost frente a su vehículo utilizado como adyuvante con timolol. Comparando los valores basales (medidos tras 4 semanas de administración de timolol), el efecto reductor adicional de la presión intraocular fue de 5 a 6 mm de Hg en el grupo timolol-tafluprost y de 3 a 4 mm de Hg en el grupo timolol- vehículo. En un pequeño ensayo cruzado, con un periodo de tratamiento de 4 semanas, las formulaciones con y sin conservante de tafluprost mostraron un efecto similar de reducción de la presión intraocular, de más de 5 mmHg. Además, en un ensayo de 3 meses de duración en los Estados Unidos en el que se comparaba la formulación de tafluprost sin conservante con la formulación de timolol sin conservante, el efecto del tafluprost para reducir la presión intraocular fue entre 6,2 y 7,4 mmHg a distintos tiempos, mientras que el timolol varió entre 5,3 y 7,5 mmHg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración por vía oftálmica, una vez al día, de una gota de colirio de tafluprost al 0,0015 %, sin conservante, en envase unidosis, en ambos ojos durante 8 días, las concentraciones plasmáticas del ácido de tafluprost fueron bajas y tuvieron perfiles similares en el primer y octavo día. Las concentraciones plasmáticas alcanzaron un valor máximo a los 10 minutos de la administración de la dosis y disminuyeron por debajo del límite inferior de detección (10 pg/ml) antes de una hora después de la administración de la dosis. Los valores medios de la $C_{\text{máx}}$ (26,2 y 26,6 pg/ml) y del $AUC_{0-\text{último}}$ (394,3 y 431,9 pg*min/ml) fueron similares en el primer y el octavo día, lo que indica que se alcanzó una concentración uniforme del fármaco durante la primera semana de administración por vía oftálmica. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la biodisponibilidad sistémica entre la formulación con y sin conservante.

En un estudio realizado en conejos, la absorción de tafluprost en el humor acuoso fue comparable después de una instilación ocular única de colirio en solución de tafluprost al 0,0015 % con y sin conservante.

Distribución

En los monos no hubo ninguna distribución específica de tafluprost radiomarcado en el iris- cuerpo ciliar ni en la coroides, incluido el epitelio pigmentario de la retina, lo que sugiere una baja afinidad por el pigmento melanina. En un estudio autoradiográfico de cuerpo entero en ratas, la concentración más alta de radioactividad se observó en la córnea seguida de los párpados, la esclerosis y el iris. La radioactividad fuera del ojo se distribuyó al aparato lagrimal, paladar, esófago y tracto gastrointestinal, riñón, hígado, vesícula biliar y vejiga urinaria.

La unión del ácido de tafluprost a la albúmina sérica humana, *in vitro*, fue del 99 % con 500 ng/ml de ácido de tafluprost.

Biotransformación

La principal vía metabólica del tafluprost en los seres humanos, que se ha estudiado *in vitro*, es la hidrólisis al metabolito farmacológicamente activo, el ácido de tafluprost, que es posteriormente metabolizado por glucuronidación o beta-oxidación. Los productos de beta-oxidación, los ácidos de 1,2- dinortafluprost y 1,2,3,4- tetranortafluprost, que son farmacológicamente inactivos, pueden ser glucuronados o hidroxilados. El sistema de la enzima citocromo P450 (CYP) no interviene en el metabolismo del ácido de tafluprost. Basado en el estudio en tejido corneal de conejo y con enzimas purificadas, la principal esterasa responsable de la hidrólisis éster del ácido de tafluprost es la carboxilesterasa. La butirilcolinesterasa puede también contribuir a la hidrólisis, pero no la acetilcolinesterasa.

Eliminación

Después de la administración, una vez al día, de ^3H -tafluprost (colirio en solución 0,005 %; 5 μl /ojo), durante 21 días, en ambos ojos de las ratas, aproximadamente el 87 % de la dosis radioactiva total se recuperó en los excrementos. El porcentaje de la dosis total excretada en la orina fue de aproximadamente del 27-38 %, y del 44-58 %, aproximadamente, de la dosis excretada en las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas por vía sistémica,

genotoxicidad y potencial carcinogénico. Al igual que con otros agonistas de la PGF₂, la administración a dosis repetidas por vía oftálmica tópica de tafluprost a monos produjo efectos irreversibles en la pigmentación del iris y un aumento reversible del tamaño de la fisura palpebral.

En ratas y conejos se observó *in vitro* un aumento de la contracción uterina, con concentraciones de ácido de tafluprost entre 4 y 40 veces superiores, respectivamente, a las concentraciones plasmáticas máximas de ácido de tafluprost en seres humanos. No se ha estudiado la actividad uterotónica del tafluprost en preparaciones de útero humano.

Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción en rata y conejo con la administración intravenosa. En ratas no se observaron efectos perjudiciales sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial, con una exposición sistémica superior a 12.000 veces la exposición clínica máxima, basada en la C_{máx}, o superior a 2.200 veces basada en el AUC.

En estudios convencionales de desarrollo embriofetal, tafluprost produjo disminución del peso corporal de fetos y aumento de las pérdidas post-implantación. Tafluprost produjo un aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas en ratas y en la incidencia de malformaciones craneales, encefálicas y vertebrales en los conejos. En el estudio en conejos, las concentraciones plasmáticas de tafluprost y sus metabolitos fueron inferiores al nivel de cuantificación.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, se observaron un aumento de la mortalidad de los recién nacidos, una disminución del peso corporal y un retraso del despliegue del pabellón auditivo en las crías, con dosis de tafluprost superiores a 20 veces la dosis clínica.

Los experimentos en ratas con tafluprost radiomarcado mostraron que aproximadamente el 0,1 % de la dosis aplicada por vía tópica en los ojos pasó a la leche. Dado que la semivida del metabolito activo (ácido de tafluprost) en plasma es muy corta (no se detecta después de 30 minutos en seres humanos), la mayor parte de la radiactividad representó probablemente los metabolitos con escasa o nula actividad farmacológica. Basándose en el metabolismo del fármaco y de las prostaglandinas naturales, cabe esperar que la biodisponibilidad oral sea muy baja.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol

Dihidrógenofosfato de sodio dihidratado

Edetato disódico

Polisorbato 80

Ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o ambos, para ajuste del pH

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la apertura de la bolsa de aluminio: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Una vez abierta la bolsa de aluminio:

- Mantenga los envases unidos dentro de la bolsa de aluminio original.
- No conserve a una temperatura superior a 25 °C.
- Deseche inmediatamente después de su uso el envase unidos con la solución restante.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases unidos de polietileno de baja densidad (LDPE), envasados en bolsa de aluminio. Hay 10 envases en cada bolsa de aluminio y cada uno tiene un volumen de llenado de 0,3 ml.

Se dispone de los siguientes tamaños de envase: 30 x envases unidos de 0,3 ml y 90 x envases unidos de 0,3 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.063

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2008

Fecha de la última renovación: 9 agosto 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020