

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAFLUTAN 15 mikrogram/ml tek dozluk göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ml'si 15 mikrogram tafluprost içerir.

Tek dozluk damlalık (0.3 ml) 4.5 mikrogram tafluprost içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası.

LDPE (düşük dansiteli polietilen) tek dozluk damlalıklarda berrak, renksiz göz damlası çözeltisi.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Açık açılı glokom ve göz hipertansiyonunda yükselmiş göz içi basıncının azaltılması.

Aşağıdaki hastalarda monoterapi şeklinde:

- Koruyucu madde içermeyen göz damlasından fayda görebilecek hastalar,
- Birinci basamak tedaviye yetersiz cevap veren hastalar,
- Birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen veya kontrendikasyonu olan hastalar.

Beta-blokörleri destekleyici tedavi olarak.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz etkilenen göz(ler)in konjunktiva kesesine günde bir kez akşamları bir damla SAFLUTAN'dır.

Doz günde bir kezden daha fazla alınmamalıdır. Daha sık uygulanması göz içi basıncını düşürücü etkinin azalmasına neden olabilir.

Tek kullanım içindir. Bir damlalık her iki gözün tedavisi için yeterlidir. Artakalan çözelti, kullanımdan hemen sonra atılmalıdır.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, SAFLUTAN ve diğer ilaç, aralarında en az 5 dakikalık bir süre olacak şekilde uygulanmalıdır.

Uygulama şekli :

Göz kapağı derisinde koyulaşma riskini azaltmak için hastalar çözeltinin fazlasını deriden silerek uzaklaştırmalıdır. Diğer göz damlalarında olduğu gibi, uygulamadan sonra nazolakrimal kanalın kapatılması veya göz kapağının hafifçe kapatılması önerilir. Bu, göz yoluyla uygulanan tıbbi ürünlerin sistemik emilimini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Tafluprost ile böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığından tafluprostun 18 yaşından küçük çocuklarda veya adolesanlarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tafluprosta veya ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan önce, hastalar kirpiklerde uzama, göz kapağı derisinde koyulaşma ve iris pigmentasyonunda artış olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu değişikliklerin bazıları kalıcı olabilir ve sadece bir göz tedavi edildiğinde gözler arasında görünüm farklarına yol açabilir.

İris pigmentasyonunda değişiklik yavaş yavaş oluşur ve birkaç ay fark edilmeyebilir. Göz renginde değişiklik ağırlıklı olarak iris rengi karma (örn., mavi-kahverengi, gri-kahverengi, sarı-kahverengi ve yeşil-kahverengi) olan hastalarda görülmüştür. Tek taraflı olgularda gözler arasında yaşam boyu renk farkı (heterokromi) riski barizdir.

Neovasküler, açılı kapanması, dar açılı veya konjenital glokomlu hastalarda tafluprost ile deneyim mevcut değildir. Afakik hastalarda ve pigmenter veya psödoeksfolyatif glokomda tafluprost deneyimi sınırlıdır.

Afakik hastalarda, posterior lens kapsülü veya ön kamara lensleri yırtılmış psödoafakik hastalarda veya kistoid maküler ödem veya iritis/uveitis için bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda tafluprost kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Şiddetli astımlı hastalarda deneyim mevcut değildir. Dolayısıyla bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oküler uygulamadan sonra tafluprostun sistemik konsantrasyonları son derece düşük olduğundan, insanlarda hiçbir etkileşim beklenmez. Bu nedenle, tafluprost ile diğer tıbbi ürünler arasında spesifik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda tafluprost timolol ile eş zamanlı kullanılmış ve etkileşim bulgularına rastlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma yaşında olan ve üreme potansiyeline sahip kadınlarda yeterli doğum kontrol yöntemleri uygulanmadıkça SAFLUTAN kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tafluprost kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Tafluprost gebelik ve/veya fetüs/yeni doğmuş bebek üzerinde zararlı farmakolojik etkilere yol açabilir. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle SAFLUTAN çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (başka tedavi seçenekleri mevcut olmadığında).

Laktasyon dönemi

Tafluprostun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlardaki bir çalışma topikal uygulamadan sonra tafluprostun anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle tafluprost emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

İnsanlarda üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri mevcut değildir (bkz. bölüm 5.3). Dişi ve erkek sıçanlarda, çiftleşme performansı ve fertilité günde 100 mikrogram/kg'a kadar intravenöz tafluprost dozlarından etkilenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tafluprostun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Tüm oküler tedavilerde olduğu gibi, ilacı damlattıktan sonra görmede geçici bulanıklık yaşanır, hasta görmesi netleşinceye kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda 1400'den fazla hasta monoterapi şeklinde veya timolol %0.5'i destekleyici tedavi olarak tafluprost kullanmıştır. En sık bildirilen, tedaviye bağlı advers olay gözde hiperemiydi (kanlanma). Hiperemi Avrupa ve A.B.D.'de tafluprost klinik çalışmalarına katılan hastaların yaklaşık %13'ünde görülmüştür. Hiperemi olguların çoğunda hafif şiddette görülmüş ve öncü çalışmalara katılan hastaların ortalama %0.4'ünde tedavinin bırakılmasına yol açmıştır. A.B.D.'de koruyucu madde içermeyen tafluprostun koruyucu madde içermeyen timolol formülasyonu ile karşılaştırıldığı 3 aylık bir faz III çalışmada, tafluprost ile tedavi edilen hastaların %4.1'inde (13/320) oküler hiperemi görülmüştür.

Aşağıdaki tedaviye bağlı istenmeyen etkiler Avrupa ve A.B.D.'de yürütülen tafluprost klinik çalışmalarında maksimum 24 ay takipten sonra bildirilmiştir.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde;

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$),

Çok seyrek ($< 1/10,000$),

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın:

Baş ağrısı

Göz hastalıkları:

Yaygın:

Gözde kaşıntı, göz tahrişi, göz ağrısı, konjunktival/oküler hiperemi, kirpiklerde değişiklikler (kirpik uzunluğunda, kalınlığında ve sayısında artış), göz kuruluğu, kirpiklerde renk değişikliği, gözde yabancı madde hissi, göz kapaklarında kızarıklık (eritem), yüzeysel punktat keratit (YPK), bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, ışığa karşı hassasiyet, göz yaşarmasında artış ve iris pigmentasyonunda artış

Yaygın olmayan:

Blefural pigmentasyon, göz kapağında ödem, astenopi, konjunktival ödem, gözde akıntı, blefarit, ön kamarada hücreler, gözde rahatsızlık, ön kamarada flare, konjunktival pigmentasyon, konjunktival foliküller, alerjik konjunktivit ve gözde anormal his

Çok seyrek:

Korneal kalsifikasyon (ileri derece kornea hasarına sahip bazı hastalarda fosfat içeren göz damlalarının kullanılmasına bağlı olarak)

Bilinmiyor:

İris/üveit iltihaplanması, göz kapağı çukurunun derinleşmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor:

Astımın alevlenmesi, dispne (nefes darlığı)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Göz kapağında aşırı tüylenme (hipertrikozis)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oküler uygulamadan sonra doz aşımı olasılığı yoktur. Doz aşımı yaşanırsa semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiglokem preparatları ve miotikler, prostaglandin analogları

ATC kodu: S01EE05

Etki mekanizması

Tafluprost, prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın florlanmış bir analogudur. Tafluprost asidi (tafluprostun biyolojik yönden aktif metaboliti) insan prostanoid FP reseptörünün çok güçlü ve seçici bir agonistidir. Tafluprost asidinin FP reseptörüne afinitesi latanoprost göre 12 kat daha

fazladır. Maymunlarda yürütülen farmakodinamik çalışmaları tafluprostun aköz humörün uveoskleral dışa akışını artırarak göz içi basıncı azalttığını göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Normotansif ve oküler hipertansiyonu olan maymunlarda yürütülen deneyler tafluprostun etkin bir GİB (göz içi basıncı) düşürücü bileşik olduğunu göstermiştir. Tafluprost metabolitlerinin GİB'i düşürücü etkisini araştıran çalışmada sadece tafluprost asidi GİB'i anlamlı düzeyde düşürmüştür.

Tavşanlar tafluprost %0.0015 oftalmik çözeltiyle 4 hafta boyunca günde bir kez tedavi edildiğinde, optik sinir başında kan akışı 14. ve 28. günlerde lazer spekle akış grafisiyle ölçüldüğünde başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde (%15) artmıştır.

Klinik etkinlik

Göz içi basıncında (GİB) azalma ilk uygulamadan sonra 2-4 saatte başlar ve maksimum etkiye ilaç damlatıldıktan sonra yaklaşık 12 saatte ulaşılır. Etki en az 24 saat devam eder. Koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür içeren bir tafluprost formülasyonu ile yürütülen öncü çalışmalar tafluprostun monoterapide etkin olduğunu ve timololü destekleyici tedavi olarak uygulandığında aditif etki sağladığını göstermiştir: 6 aylık bir çalışmada, tafluprost günün farklı zaman noktalarında 6 - 8 mmHg arasında değişen anlamlı GİB düşürücü etki göstermiş, buna karşılık latanoprost GİB'i 7 - 9 mmHg düşürmüştür. Altı ay süren ikinci klinik çalışmada, tafluprost GİB'i 5 - 7 mmHg düşürürken, timolol 4 - 6 mmHg düşürmüştür. Tafluprostun GİB düşürücü etkisi, bu çalışmaların 12 aya varan uzatma dönemlerinde de devam etmiştir. Altı haftalık bir çalışmada tafluprostun GİB düşürücü etkisi, timololle birlikte kullanıldığında vehikül ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç değerlerine kıyasla (timolol kullanılan 4 haftalık hazırlık döneminden sonra ölçüldü), ilave GİB düşürücü etkiler timolol-tafluprost grubunda 5 - 6 mmHg ve timolol-vehikül grubunda 3 - 4 mmHg'ydü. Koruyucu madde içeren ve içermeyen tafluprost formülasyonları, tedavi dönemi 4 hafta olan küçük bir çapraz tasarımlı çalışmada benzer GİB düşürücü etki (5 mmHg'den fazla) göstermiştir. Ayrıca, A.B.D.'de koruyucu madde içermeyen tafluprostun koruyucu madde içermeyen timolol formülasyonu ile karşılaştırıldığı 3 aylık bir çalışmada, tafluprostun GİB düşürücü etkisi farklı zaman noktalarında 6.2 ve 7.4 mmHg iken, timololün etkisi 5.3 ve 7.5 mmHg arasında değişmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Tek dozluk damlalıkta, koruyucu madde içermeyen tafluprost %0.0015 göz damlasından bir damla 8 gün boyunca her iki göze günde bir kez oküler yolla uygulandıktan sonra, plazma konsantrasyonları düşüktü ve 1. ve 8. günlerdeki profiller benzerdi. Plazma konsantrasyonları dozajdan 10 dakika sonra zirveye ulaştı ve dozajdan sonra bir saatten kısa sürede alt tayin limitinin (10 pg/ml) altına düştü. Ortalama C_{maks} (26.2 ve 26.6 pg/ml) ve EAA_{0-son} (394.3 ve 431.9 pg*dak/ml) değerlerinin 1. ve 8. günlerde benzer bulunması, oküler dozajın ilk haftasında kararlı ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığını gösterir. Koruyucu madde içeren ve içermeyen formülasyon arasında sistemik biyoyararlanım bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmamıştır.

Tavşanlardaki bir çalışmada tafluprostun aköz humöre geçişi, koruyucu madde içeren veya içermeyen tafluprost %0.0015 oftalmik çözelti göze bir kez damlatıldıktan sonra benzerdi.

Dağılım

Maymunlarda radyoizotopla işaretlenmiş tafluprostun iris-silier cisimcik veya koroide spesifik dağılımı (retinal pigment epitelyumu dahil) gözlenmemiştir; bu, melanin pigmenti

için düşük afiniteyi gösterir. Sıçanlarda yürütülen bir tüm vücut otoradyografi çalışmasında, en yüksek radyoaktivite konsantrasyonu korneada ve ardından göz kapakları, sklera ve iriste gözlenmiştir. Göz dışında, radyoaktivite göz yaşı aparatı, damak, özofagus ve gastrointestinal kanal, böbrek, karaciğer, safrakesesi ve mesaneye dağılmıştır.

Tafluprost asidinin insan serum albüminine *in vitro* bağlanma oranı 500 ng/ml tafluprost asidi düzeyinde %99 bulunmuştur.

Biyotransformasyon

In vitro koşullarda test edilen, tafluprostun insanlarda esas metabolik yolu tafluprostun farmakolojik yönden aktif metaboliti olan tafluprost asidine hidrolizi ve ardından tafluprost asidinin glukuronidasyon veya beta-oksidasyonudur. Beta-oksidasyonunun farmakolojik yönden inaktif ürünleri olan 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor tafluprost asitleri glukuronidasyona veya hidrosilasyona uğrayabilir. Sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi tafluprost asidinin metabolizmasına katılmaz. Tavşan kornea dokusu ve saflaştırılmış enzimlerle yapılan çalışmaya dayanarak, tafluprost asidine ester hidrolizinden sorumlu birincil esteraz karboksil esterazdır. Hidrolize butilkolin esteraz da katkıda bulunabilir ancak asetilkolin esterazın katkısı yoktur.

Eliminasyon

Sıçanlara 21 gün süreyle her iki göze ³H-tafluprostun (%0.005 oftalmik çözelti; 5 µl/göz) günde bir kez uygulanmasının ardından, toplam radyoaktif dozun yaklaşık %87'si vücut atıklarında saptanmıştır. İdrarla atılan toplam doz yüzdesi yaklaşık %27-38'dir ve dozun yaklaşık %44-58'i feçesle atılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, sistemik tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite potansiyelini inceleyen klasik çalışmalara dayanarak insanlar için hiçbir özel tehlikeye işaret etmemektedir. Diğer PGF_{2α} agonistlerinde olduğu gibi, tafluprostun maymunlara oküler yoldan tekrarlı dozlarla uygulanması iris pigmentasyonu üzerinde geri dönüşsüz etkilere ve palpebral fissürde geri dönüşlü genişlemeye yol açmıştır.

Sıçan ve tavşan uteruslarında *in vitro* kontraksiyon artışı, insanlarda tafluprost asidinin maksimum plazma konsantrasyonlarından sırasıyla 4 ve 40 kat daha yüksek olan tafluprost asidi konsantrasyonlarında gözlenmiştir. Tafluprostun uterotonik aktivitesi insan uterus preparatlarında test edilmemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmaları sıçanda ve tavşanda intravenöz uygulama ile yapılmıştır. Sıçanlarda C_{maks}'a dayanan maksimum klinik maruz kalımdan >12 000 kat daha yüksek veya EAA'ya dayanan maruz kalımdan >2200 kat daha yüksek sistemik maruz kalımda fertilitate veya erken embriyonik gelişim üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

Klasik embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, tafluprost fetüs vücut ağırlığında azalmalara ve implantasyon sonrası kayıplarda artışlara yol açmıştır. Tafluprost sıçanlarda iskelet anormalliklerinin insidansını ve tavşanlarda kafatası, beyin ve spinal malformasyonların insidansını arttırmıştır. Tavşanlardaki çalışmada, plazmada tafluprost ve metabolitlerinin düzeyleri, ölçüm düzeyinin altında bulunmuştur.

Tavşanlarda yürütülen bir doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında klinik dozun >20 kat üzerindeki tafluprost dozlarıyla yenidoğan yavrularda mortalite artışı, vücut ağırlıklarında azalma ve kulak kepçesi katlantısının açılmasında gecikme gözlenmiştir.

Tavşanlarda radyoizotopla işaretlenmiş tafluprost ile yapılan deneyler, gözlere topikal yolla uygulanan dozun yaklaşık %0.1'inin süte geçtiğini göstermiştir. Aktif metabolitin (tafluprost asidi) plazmada yarılanma ömrü çok kısa olduğundan (insanlarda 30 dakika sonra saptanamaz), radyoaktivitenin çoğu muhtemelen farmakolojik aktivitesi hiç olmayan veya çok az olan metabolitleri temsil etmiştir. İlacın ve doğal prostaglandinlerin metabolizmasına dayanarak, oral biyoyararlanımın çok düşük olması beklenir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Disodyum edetat

Polisorbat 80

Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmamış folyo ambalajları 2°C -8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.

Folyo ambalaj açıldıktan sonra:

- Tek dozluk damlalıkları orijinal folyo ambalajda saklayınız.
- 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
- Kullanılmamış tek dozluk damlalıkları folyo ambalajı ilk açtığınız tarihten 28 gün sonra atınız.
- Açılan tek dozluk damlalığı kullandıktan hemen sonra içinde kalmış çözeltiyle birlikte atınız.

Folyo ambalaj ilk açıldıktan sonra: 28 gün.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutu 3 folyo ambalaj içermektedir.

Folyo ambalaj içerisinde düşük dansiteli polietilen (LDPE) tek dozluk damlalıklar. Her bir tek dozluk damlalık 0.3 ml dolun hacmine sahiptir ve her folyo ambalajda 10 damlalık bulunur.

30 x 0.3 ml tek dozluk damlalıklar ve 90 x 0.3 ml tek dozluk damlalıklar şeklinde ambalaj büyüklükleri mevcuttur.

Tüm ambalaj boyları pazara sunulmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Açılan flakonda kalan kullanılmamış çözelti atılmalıdır; daha sonraki dozlar için aynı damlalık tekrar kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No: 199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

134/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ