

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SAFLUTAN 15 microgram/ml oogdruppels, oplossing, verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oogdruppels, oplossing, bevat 15 microgram tafluprost.

Eén verpakking voor eenmalig gebruik (0,3 ml) oogdruppels, oplossing, bevat 4,5 microgram tafluprost.

Eén druppel (ongeveer 30 µl) bevat ongeveer 0,45 microgram tafluprost.

Hulpstof met bekend effect: Één ml oogdruppels, oplossing bevat 1,2 mg fosfaten en één druppel bevat ongeveer 0,04 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing, verpakking voor eenmalig gebruik (oogdruppels).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van verhoogde intraoculaire druk bij openhoekglaucoom en oculaire hypertensie.

Als monotherapie bij patiënten:

- die baat hebben bij oogdruppels zonder conserveermiddel
- waarbij initiële therapie onvoldoende effectief is
- die initiële therapie niet verdragen of bij wie de initiële therapie is gecontra-indiceerd.

Als adjuvante therapie bij bètablokkers.

SAFLUTAN is geïndiceerd bij volwassenen ≥ 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel SAFLUTAN in de conjunctivaalzak van het aangedane oog (ogen), eenmaal daags 's avonds.

De dosis moet niet meer dan eenmaal per dag worden gegeven, aangezien frequentere toediening het oogdrukverlagend effect kan verminderen.

Alleen voor eenmalig gebruik, één verpakking is voldoende om beide ogen te behandelen. De niet-gebruikte oplossing moet onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

Gebruik bij ouderen

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tafluprost bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebruik bij renale/hepatische stoornis

Tafluprost is niet onderzocht bij patiënten met een renale/hepatische stoornis en moet daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Wijze van toediening

Om het risico van donkere verkleuring van de huid van het ooglid te verminderen, moet de patiënt eventuele druppels op de huid wegvegen. Zoals altijd bij oogdruppels wordt aanbevolen de traanbuis na indruppelen voorzichtig dicht te drukken of het oog licht te sluiten. Dit kan de systemische absorptie van oogdruppels verminderen.

Als er meer dan één oogheelkundig product wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen minstens 5 minuten na elkaar worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor aanvang van de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van wimpergroei, donker verkleuren van de huid van het ooglid en toegenomen irispigmentatie. Sommige van deze veranderingen kunnen blijvend zijn en kunnen leiden tot verschillen in uiterlijk tussen de ogen wanneer slechts één oog wordt behandeld.

De verandering van irispigmentatie treedt langzaam op en kan gedurende enkele maanden onopgemerkt blijven. De verandering van oogkleur wordt voornamelijk gezien bij patiënten met gemengd gekleurde irissen, bv. blauw-bruin, grijs-bruin, geel-bruin en groen-bruin. Als er slechts één oog behandeld wordt, is er een duidelijk risico op levenslange heterochromie tussen de ogen.

Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met tafluprost-oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei.

Er is geen ervaring met tafluprost bij neovasculair, geslotenhoek-, nauwehoek- of congenitaal glaucoom. Er is slechts beperkte ervaring met tafluprost bij afakiepatiënten en bij pigmentaire of pseudo-exfoliatieve glaucomen.

Voorzichtigheid moet worden betracht als tafluprost gebruikt wordt bij afakiepatiënten, pseudofakiepatiënten met een gescheurde achterlenscapsule of voorkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd maculair oedeem of iritis/uveïtis.

Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige astma. Dergelijke patiënten moeten daarom met voorzichtigheid behandeld worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties bij de mens worden niet verwacht aangezien systemische concentraties van tafluprost extreem laag zijn na toediening in het oog. Daarom zijn geen specifieke interactiestudies met andere geneesmiddelen en tafluprost verricht.

In klinische studies werd tafluprost gelijktijdig gebruikt met timolol zonder aanwijzingen voor interactie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

SAFLUTAN moet niet gebruikt worden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij adequate anticonceptieve maatregelen genomen worden (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tafluprost bij zwangere vrouwen. Tafluprost kan schadelijke farmacologische effecten op de zwangerschap en/of de foetus/het pasgeboren kind hebben. Uit dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom moet SAFLUTAN niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk (als er geen andere behandelopties beschikbaar zijn).

Borstvoeding

Het is niet bekend of tafluprost of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. In een studie bij ratten werden tafluprost en/of zijn metabolieten na lokale toediening in de moedermelk teruggevonden (zie rubriek 5.3). Daarom moet tafluprost niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij wijfjes- en mannetjesratten werden de paring en vruchtbaarheid niet beïnvloed door intraveneuze doses tafluprost tot 100 µg/kg/dag.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tafluprost heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals bij elke oogheelkundige behandeling moet de patiënt, als voorbijgaand wazig zien optreedt bij toediening, wachten tot het zicht helder is vóór te gaan rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies werden meer dan 1400 patiënten behandeld met tafluprost met conserveermiddel, als monotherapie of als adjuvante therapie bij timolol 0,5 %. De meest frequent gerapporteerde aan de behandeling gerelateerde bijwerking was oculaire hyperemie. Deze bijwerking, die optrad bij ongeveer 13 % van de patiënten die deelnamen aan klinische studies met tafluprost met conserveermiddel in Europa en de Verenigde Staten, was in de meeste gevallen licht en leidde bij gemiddeld 0,4 % van de deelnemende patiënten tot staken van de behandeling. In een 3 maanden durende fase III-studie in de Verenigde Staten waarin conserveermiddelvrij tafluprost werd vergeleken met conserveermiddelvrij timolol trad oculaire hyperemie op bij 4,1 % (13/320) van de met tafluprost behandelde patiënten.

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende klinische studies met tafluprost in Europa en de Verenigde Staten na een maximale follow-up van 24 maanden:

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): hoofdpijn

Oogaandoeningen

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): jeuk aan het oog, irritatie van het oog, pijn aan het oog, conjunctivale/oculaire hyperemie, veranderingen in de wimpers (toegenomen lengte, dikte en aantal haartjes), droge ogen, gevoel van vuiltje in de ogen, wimperverkleuring, oogliderythem, oppervlakkige stipfelkeratitis, fotofobie, verhoogde traanproductie, wazig zien, afgenomen gezichtsscherpte en toegenomen irispigmentatie

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): blefaropigmentatie, ooglidoedeem, asthenopie, conjunctivaal oedeem, afscheiding in het oog, blefaritis, cellen in de voorste oogkamer, oculair ongemak, voorste oogkamer roodheid, conjunctivapigmentatie, conjunctivale follikels, allergische conjunctivitis en abnormaal gevoel in het oog

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): iritis, uveïtis, verdiepte ooglidsulcus, macula-oedeem/cystoïd macula-oedeem.

Er zijn zeer zelden gevallen van corneacalcificatie gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij patiënten met significant beschadigde cornea's.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): verergering van astma, dyspneu

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$): hypertrichose van het ooglid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is onwaarschijnlijk dat overdosering optreedt na oculaire toediening. Als overdosering optreedt moet de behandeling symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiglaucoompreparaten en miotica, prostaglandineanaloga.
ATC-code: S01EE05

Werkingsmechanisme

Tafluprost is een gefluorideerd analogon van prostaglandine $F_{2\alpha}$. Tafluprostzuur, de biologisch actieve metabooliet van tafluprost is een krachtige en selectieve agonist van de humane prostanoid-FP-receptor. Tafluprostzuur heeft een 12 maal hogere affiniteit voor de FP-receptor dan latanoprost. Farmacodynamische studies bij apen laten zien dat tafluprost de intraoculaire druk reduceert door de uveosclerale afvoer van kamerwater te vergroten.

Farmacodynamische effecten

De experimenten bij normotensieve en oculair hypertensieve apen lieten zien dat tafluprost een effectief IOD-verlagende stof is. In het onderzoek naar een IOD-verlagend effect van tafluprostmetabolieten bleek alleen tafluprostzuur de IOD significant te verlagen.

Als konijnen eenmaal daags gedurende vier weken met een oplossing tafluprost 0,0015 % behandeld werden, was de doorbloeding van de oogzenuw significant (15 %) hoger dan de uitgangswaarde, zoals gemeten met *laser speckle flowgraphy* op dagen 14 en 28.

Klinische werkzaamheid

Reductie van de intraoculaire druk begint tussen 2 en 4 uur na de eerste toediening en het maximale effect wordt bereikt ongeveer 12 uur na instillatie. Het effect houdt ten minste 24 uur aan. De belangrijkste studies met een tafluprostformulering, die het conserveermiddel benzalkoniumchloride bevat, hebben laten zien dat tafluprost effectief is als monotherapie en een additief effect heeft als het toegediend wordt als adjuvante therapie met timolol: in een 6 maanden durende studie liet tafluprost een significante intraoculaire drukverlaging van 6 tot 8 mmHg zien op verschillende tijdpunten van de dag vergeleken met 7 tot 9 mmHg door latanoprost. In een tweede klinische studie van 6 maanden reduceerde tafluprost de intraoculaire druk met 5 tot 7 mmHg vergeleken met 4 tot 6 mmHg door timolol. Het intraoculaire drukverlagende effect van tafluprost hield in de verlenging van deze studies tot 12 maanden aan. In een 6 weken durende studie werd het intraoculaire drukverlagende effect van tafluprost vergeleken met het vehiculum als het samen met timolol werd gebruikt. Vergeleken met de uitgangswaarden (gemeten na een run-in van 4 weken met timolol) was de extra intraoculaire drukverlaging 5 tot 6 mmHg in de timolol-tafluprostgroep en 3 tot 4 mmHg in de timolol-vehiculumgroep. De formuleringen met en zonder conserveermiddel van tafluprost lieten in een kleine cross-over studie met 4 weken behandeling een even groot intraoculair drukverlagend effect van meer dan 5 mmHg zien. Daarnaast was in een 3 maanden durend onderzoek in de Verenigde Staten waarin conserveermiddelvrij tafluprost werd vergeleken met conserveermiddelvrij timolol, het IOD-verlagend effect van tafluprost tussen 6,2 en 7,4 mmHg op verschillende tijdpunten terwijl dat van timolol varieerde tussen 5,3 en 7,5 mmHg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmaaldaagse oculaire toediening van één druppel tafluprost 0,0015 % oogdruppels zonder conserveermiddel in een verpakking voor eenmalig gebruik in beide ogen gedurende 8 dagen waren de plasmaconcentraties tafluprostzuur laag en hadden deze gelijke profielen op dagen 1 en 8. De plasmaconcentraties vertoonden een piek op 10 minuten na toediening en namen binnen een uur na toediening af tot beneden de laagste detectielimiet (10 pg/ml). Gemiddelde C_{max} (26,2 en 26,6 pg/ml)- en de $AUC_{0-laatste}$ (394,3 en 431,9 pg*min/ml)-waarden waren op dagen 1 en 8 gelijk, een aanwijzing dat de steady-stateconcentratie gedurende de eerste week na oculaire toediening bereikt werd. Er werden geen statistisch significante verschillen in de biologische beschikbaarheid waargenomen tussen de formuleringen met en zonder conserveermiddel.

In een studie met konijnen was de absorptie van tafluprost in kamerwater na eenmalige toediening in het oog met tafluprost 0,0015 % oogdruppels met en zonder conserveermiddel vergelijkbaar.

Distributie

Bij apen was er geen specifieke verdeling van radioactief gemerkt tafluprost in het iris-ciliaire lichaam of de choroidea inclusief het retinale pigmentepitheel, wat wijst op een lage affiniteit voor melaninepigment. In een *whole body* autoradiografiestudie bij ratten werd de hoogste concentratie radioactiviteit waargenomen in de cornea gevolgd door de oogleden, sclera en de iris. Buiten het oog werd de radioactiviteit verdeeld naar het traansysteem, het gehemelte, de oesofagus en het spijsverteringskanaal, de nier, lever, galblaas en urineblaas.

De binding van tafluprostzuur aan humaan serumalbumine *in vitro* was 99 % bij 500 ng/ml tafluprostzuur.

Biotransformatie

De voornaamste metabole route van tafluprost bij de mens, die *in vitro* getest is, is de hydrolyse tot de farmacologisch werkzame metaboliet tafluprostzuur, dat door glucuronidatie of bètaoxidatie verder wordt gemetaboliseerd. Producten van bètaoxidatie, 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranortafloprostzuur, die

farmacologisch onwerkzaam zijn, kunnen worden gegluconideerd of gehydroxyleerd. Het cytochroom-P450-(CYP)-enzymstelsel is niet betrokken bij het metabolisme van tafluprostzuur. Op basis van de studie met corneaweefsel van konijnen en met gezuiverde enzymen is carboxylesterase de voornaamste esterase die verantwoordelijk is voor esterhydrolyse in tafluprostzuur. Butylcholine-esterase kan ook aan de hydrolyse bijdragen, maar acetylcholine-esterase niet.

Eliminatie

Na eenmaaldaagse toediening van ³H-tafluprost (0,005 % oogdruppels, oplossing; 5 µl/oog) gedurende 21 dagen in beide ogen bij ratten werd ongeveer 87 % van de totale radioactieve dosis in de uitwerpselen teruggevonden. Het percentage van de totale in de urine uitgescheiden dosis was ongeveer 27-38 %; ongeveer 44-58 % van de dosis werd met de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, systemische toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Zoals bij andere PGF₂-agonisten gaf herhaalde oculaire toediening van tafluprost aan apen irreversibele effecten op de irispigmentatie en reversibele vergroting van de palpebrale fissuur.

Toegenomen contractie van de uterus van ratten en konijnen *in vitro* werd waargenomen bij concentraties tafluprostzuur die respectievelijk 4 tot 40 maal hoger waren dan de maximale plasmaconcentratie van tafluprostzuur bij de mens. De uterotone activiteit van tafluprost is niet getest op humane uteruspreparaten.

Reproductietoxiciteitsstudies werden bij de rat en het konijn uitgevoerd met intraveneuze toediening. Bij de rat werden geen effecten gezien op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij een systemische blootstelling die meer dan 12.000 maal de maximale klinische blootstelling was, gebaseerd op de C_{max}, of groter dan 2200 maal, gebaseerd op de AUC.

In conventionele embryo-foetale ontwikkelingsstudies veroorzaakte tafluprost afname van het foetale lichaamsgewicht en toename van postimplantatieverliezen. Tafluprost deed de incidentie van skeletafwijkingen bij de rat toenemen alsook de incidentie van schedel-, hersen- en wervelkolommisvormingen bij konijnen. In de konijnenstudie waren de plasmaniveaus van tafluprost en zijn metabolieten beneden de kwantificeringslimiet.

In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten werden toegenomen mortaliteit van pasgeborenen, afgenomen lichaamsgewicht en uitgestelde pinna-ontvouwing gezien bij het nageslacht bij doses tafluprost die hoger dan 20 maal de klinische dosis waren.

De experimenten bij ratten met radioactief gemerkt tafluprost lieten zien dat ongeveer 0,1 % van de lokaal toegediende dosis in de ogen in de moedermelk werd opgenomen. Aangezien de halfwaardetijd van de actieve metaboliet (tafluprostzuur) in het plasma erg kort is (bij de mens niet detecteerbaar na 30 minuten) is de meeste radioactiviteit waarschijnlijk afkomstig van metabolieten met weinig of geen farmacologische activiteit. De orale biologische beschikbaarheid is naar verwachting erg laag, gebaseerd op het metabolisme van het geneesmiddel en natuurlijke prostaglandines.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor pH-aanpassing

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na de eerste opening van een folieverpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Na het openen van de folieverpakking:

- Bewaar de verpakkingen voor eenmalig gebruik in de folieverpakking
- Bewaren beneden 25 °C
- Gooi een geopende verpakking voor eenmalig gebruik met de daarin overgebleven oplossing direct weg na gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lagedichtheid polyethyleen (LDPE) verpakkingen voor eenmalig gebruik verpakt in een folieverpakking. Elke verpakking voor eenmalig gebruik heeft een afvulvolume van 0,3 ml en er zijn 10 verpakkingen voor eenmalig gebruik in elke folieverpakking.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: 30 x 0,3 ml verpakkingen voor eenmalig gebruik en 90 x 0,3 ml verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103823

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2009.

Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 2: 10 december 2020