

REF: RF267547/11

REG. ISP N° F-18982/11

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI

SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

21 OCT 2011

N° Ref.: RF267547/11
N° Registro: F-18982/11
Firma Profesional:



PC-MK2452-OS-052010

PC-MK2452-OS-052010

Tracer Number: 2452-CHL-2010-001757

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SAFLUTAN® Tafluprost, Solución Oftálmica 15 mcg/mL

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

I. CLASE TERAPÉUTICA

SAFLUTAN (tafluprost) es un análogo de las prostaglandinas libre de preservante. El ácido de tafluprost, metabolito biológicamente activo del tafluprost, es un agonista altamente potente y selectivo del receptor prostanoide FP humano.

Mecanismo de acción

Tafluprost es un análogo fluorado de la prostaglandina F2α. 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 clínicos en la presión intraocular

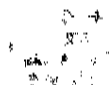
La disminución de la presión intraocular comienza entre 2 y 4 horas después de la primera administración y el efecto máximo se alcanza aproximadamente 12 horas después de la instilación. La duración del efecto se mantiene durante un mínimo de 24 horas. Los ensayos

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

REF: RF267547/11

REG. ISP N° F-18982/11

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI



SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

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.

Propiedades farmacodinámicas secundarias.

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 en comparación con los valores iniciales cuando se midió mediante flujografía de manchas por láser en los días 14 y 28.

Propiedades farmacocinéticas

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 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_{máx} (26,2 y 26,6 pg/ml) y del AUC_{0-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.

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.

La principal vía metabólica del tafluprost en los seres humanos es la hidrólisis al ácido de tafluprost y la oxidación beta posterior a los ácidos de 1,2-dinortafluprost y 1,2,3,4-tetraortafluprost, farmacológicamente inactivos, que pueden ser glucuronados o hidroxilados. El sistema de la enzima citocromo P450 (CYP) no interviene en el metabolismo del ácido de tafluprost.

SAFLUTAN no contiene preservantes tales como cloruro de benzalconio.

II. INDICACIONES Y USO

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI

SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

SAFLUTAN está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en glaucoma de ángulo abierto o en hipertensión intraocular.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es una gota de SAFLUTAN en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s) una vez al día en la noche.

La dosis no deberá exceder a una vez al día dado que la administración más frecuente disminuiría el efecto de reducción de la presión intraocular.

SAFLUTAN es una solución estéril que no contiene preservante. Para uso individual, un contenedor es suficiente para tratar ambos ojos. Cualquier solución no empleada deberá ser descartada inmediatamente después del uso.

Si se está empleando más de un producto oftálmico tópico, cada uno deberá ser administrado individualmente por lo menos con 5 minutos de diferencia.

Para reducir el riesgo de oscurecimiento de la piel del párpado los pacientes deberán remover cualquier exceso de solución en la piel. Al igual que otras gotas para ojos, se recomienda realizar oclusiones nasolagrimales o cerrar cuidadosamente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de los productos administrados a través de la ruta ocular.

Uso en pacientes adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y efectividad de SAFLUTAN en pacientes pediátricos (Menores de 18 años) no ha sido aún establecida. Por lo tanto no se recomienda el tratamiento con SAFLUTAN.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

SAFLUTAN no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal y por lo tanto debe ser empleado con precaución en estos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

SAFLUTAN no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto debe ser empleado con precaución en estos pacientes.

REF: RF267547/11

REG. ISP N° F-18982/11

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI



SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a tafluprost o a cualquiera de los excipientes.
Embarazo y lactancia

V. PRECAUCIONES

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deberán ser informados acerca de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de la piel del párpado y del incremento de la pigmentación del iris. Algunos de estos cambios podrían ser permanentes y podrían ocasionar diferencias en la apariencia entre los ojos cuando solamente uno de los ojos es tratado.

El cambio en la pigmentación del iris ocurre lentamente y podría no evidenciarse en varios meses. El cambio en el color del ojo ha ocurrido predominantemente en pacientes con iris de color mixto, por ejemplo, azul-café, gris-café, amarillo-café y verde-café. El tratamiento unilateral podría resultar en heterocromia permanente.

No hay experiencias con tafluprost en glaucoma neovascular, de ángulo-cerrado, de ángulo estrecho o congénito. Sólo existe una experiencia limitada con tafluprost en pacientes afáquicos y en glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se ha reportado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas F2 α edema macular, incluyendo edema macular quístico. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos y pseudoafáquicos con lente de cápsula posterior rasgada o lentes de cámaras anteriores o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Por lo tanto, se recomienda precaución en el empleo de tafluprost en estos pacientes. También se recomienda precaución en pacientes con factores de riesgo conocido de iritis/uveítis.

VI. EMBARAZO

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

En estudios de desarrollo embrio-fetal, tafluprost administrado por vía intravenosa causó incrementos en las pérdidas de post – implantación en ratas y conejos y reducciones en el peso del cuerpo fetal en ratas. Tafluprost también incrementó la incidencia de las anomalías esqueléticas vertebrales en ratas y de malformaciones en el cráneo, en

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI

SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

el cerebro y en la médula espinal en conejos. En ratas, no hubo eventos adversos en el desarrollo embrio-fetal en niveles de ácido tafluprost en plasma materno que fueron 343 veces la máxima exposición clínica basada en C_{max} . En conejos, se observaron efectos en niveles de ácido de tafluprost en plasma materno durante el período de desarrollo que fue 5.3 veces mayor que la máxima exposición clínica basada en C_{max} . En la dosis sin efecto en conejos, los niveles de plasma materno de ácido de tafluprost fueron inferiores al nivel más bajo de cuantificación (20 pg/mL).

En estudios de desarrollo pre – y postnatal en ratas, se observó un incremento en la mortalidad de recién nacidos, disminución de los pesos corporales y retraso en el desdoblamiento del pabellón de la oreja en los descendientes con dosis de tafluprost superiores a 20 veces la dosis clínica.

Aunque los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, SAFLUTAN no debería ser empleado durante el embarazo a menos de que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad/potencial de maternidad deberán emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

VII. MADRES LACTANTES

Un estudio en ratas lactantes demostró que tafluprost radiomarcado y/o sus metabolitos (0.1% de la dosis) fueron excretados en la leche. No se conoce si este fármaco o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, ~~no se recomienda precaución cuando SAFLUTAN es administrado~~ en mujeres lactantes.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SAFLUTAN en pacientes pediátricos (menores de 18 años). Por lo tanto el tratamiento con SAFLUTAN no es recomendado.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: RF267547/11

REG. ISP N° F-18982/11

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI



SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

IX. USO EN ADULTOS MAYORES

No se han observado diferencias en la eficacia o en el perfil de eventos adversos entre pacientes adultos mayores (> 65 años) y no mayores (\leq 65 años). Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores.

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han previsto interacciones en humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de tafluprost son extremadamente bajas después de la dosis ocular. Por lo tanto, los estudios de interacciones farmacológicas específicas no han sido desarrollados con tafluprost.

En estudios clínicos tafluprost fue empleado concomitantemente con timolol y no se evidenció un incremento de la incidencia de los eventos adversos.

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

Múltiples concentraciones de tafluprost han sido estudiadas en alrededor de 1110 pacientes en los Estados Unidos y en estudios multinacionales de fase II y fase III tanto en monoterapia como en terapias adjuntas a timolol 0.5%, inicialmente empleando formulaciones que contienen preservante. La concentración de dosis clínica de tafluprost 0.0015% ha sido estudiada en 724 pacientes en Estados Unidos y ensayos multinacionales enmascarados de fase II y fase III. La reacción adversa relacionada con el fármaco más común en estos pacientes tratados con tafluprost 0.0015% fue la hiperemia ocular, la cual fue reportada en 14.2% de pacientes. La mayor parte de las reacciones adversas de esta población fueron leves y conllevaron la discontinuación en 2.1% de los pacientes participantes en estos estudios.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco fueron reportadas en \geq 1% durante el tratamiento hasta 24 meses (dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente):

Desórdenes del ojo

Prurito ocular, irritación, dolor, crecimiento de las pestañas, sequedad, decoloración de las pestañas, incremento de la lagrimación, eritema del párpado, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, fotofobia, reducción de la agudeza visual, engrosamiento de las

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI

SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

pestañas, queratitis punteada, secreción, edema del párpado e hiperpigmentación del iris.

Poco frecuentes : $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Queratitis, punteada superficial, astenopia, edema conjuntival, blefaritis, centelleo de la cámara anterior, conjuntivitis alérgica, pigmentación conjuntival, y sensación anómala en el ojo.

Desorden del sistema nervioso

Dolor de cabeza

Pigmentación blefaral ocurrió en $<1\%$ de los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

XII. SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado casos de sobredosificación. No es usual que ocurra una sobredosis después de la administración ocular. Si la sobredosis ocurre, el tratamiento deberá ser sintomático.

XIII. DISPONIBILIDAD

SAFLUTAN se encuentra disponible en caja con X pipetas.

XIV. COMPOSICIÓN**XIVa. Ingredientes Activos**

SAFLUTAN está disponible como una solución oftálmica que contiene 15 mcg de Tafluprost por mL.

Un contenedor de dosis única (0.3 mL) contiene 4.5 mcg de tafluprost.

REF: RF267547/11

REG. ISP N° F-18982/11

SAFLUTAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 15 mcg/MI



SAFLUTAN
(tafluprost, MSD)

PC-MK2452-OS-052010

XIVa. *Ingredientes Inactivos*

Cada dosis de tafluprost contiene los siguientes ingredientes inactivos:

Glicerol, fosfato dihidrogenado de sodio dihidratado, edetato de sodio y polisorbato 80. Para el ajuste del pH se podrá adicionar ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

XV. ALMACENAMIENTO

Vida útil.

Bolsa de aluminio cerrada: 36 meses.
Bolsa de aluminio abierta: 28 días.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Instrucciones especiales

Almacenar las bolsas de aluminio cerradas en un refrigerador, entre 2 - 8° C.

Después de la apertura de la bolsa de aluminio:

- Mantener los contenedores de dosis única en la bolsa de aluminio original.
- No almacenar sobre 25° C.
- Descartar los contenedores de dosis única después de 28 días a partir de la fecha de apertura de la bolsa de aluminio.
- Descarte un contenedor de dosis única con cualquier solución remanente inmediatamente después del uso.

Fabricado en Francia por:
LABORATOIRE UNITHER
50211 COUTANCES Cedex

Importado en Chile por:
MERCK SHARP & DOHME (I.A) CORP.
Av. Mariano Sánchez Fontecilla 310 Piso 8.
Las Condes, Santiago, Chile.
Reg. ISP N°.
Distribuido en Chile por:
ADIFA S.A.
Alcalde Guzmán N° 1410.
Quilicura - Santiago de Chile.