

SAFLUTAN[®]

tafluprosta 15 mcg/mL

Solução oftálmica

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

SAFLUTAN®
tafluprosta

APRESENTAÇÕES

SAFLUTAN® (tafluprosta) é uma solução oftálmica estéril, sem conservante, disponível em 30 flaconetes de dose única de 0,3 mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingredientes Ativos: cada mL de SAFLUTAN® contém 15 mcg de tafluprosta. Um flaconete de dose única (0,3 mL) contém 4,5 mcg de tafluprosta.

Ingredientes Inativos: glicerina, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, edetato dissódico, polissorbatos 80 e ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SAFLUTAN® é indicado para redução de pressão intraocular elevada no glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular (em monoterapia ou em terapia adjuvante a betabloqueadores).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos Clínicos na Pressão Intraocular

A eficácia de tafluprosta em monoterapia, ou em terapia adjuvante ao timolol, foi avaliada nos estudos clínicos de até dois anos de duração em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

A redução da pressão intraocular começa entre 2 e 4 horas após a primeira administração e o efeito máximo é atingido aproximadamente 12 horas após a instilação. O efeito se mantém durante pelo menos 24 horas. Estudos pivotais com uma formulação de tafluprosta com o conservante cloreto de benzalcônio demonstraram que a tafluprosta é eficaz em monoterapia e apresenta efeito aditivo quando administrado como terapia adjuvante ao timolol.

Monoterapia vs. Comparadores Ativos

A eficácia de tafluprosta como monoterapia em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular (PIO basal \geq 22 mmHg) foi demonstrada em dois estudos clínicos de grande porte de até dois anos de duração. O efeito redutor da PIO de tafluprosta foi demonstrado durante todo o dia e se manteve durante a administração prolongada.

Em um estudo multinacional, randômico, duplo-mascarado, com controle ativo, de grupos paralelos e com 6 meses de duração, a tafluprosta 0,0015% 1x/dia (N=269) apresentou significativo efeito diurno redutor da PIO de 6 a 8 mmHg em relação ao período basal, em comparação com 7 a 9 mmHg com latanoprostas 0,005% 1x/dia (N=264). O efeito redutor da PIO de tafluprosta se manteve na extensão desse estudo por até 24 meses.

Em um segundo estudo clínico multicêntrico, randômico, duplo-mascarado, com controle ativo, de grupos paralelos, com 6 meses de duração e conduzido nos EUA, a tafluprosta a 0,0015% 1x/dia (N=267) reduziu a PIO diurna em relação ao período basal de 5 a 7 mmHg em comparação com 4 a 6 mmHg com timolol 0,5% 2x/dia (N=191).

Terapia Adjuvante ao Betabloqueador

A eficácia de tafluprosta como terapia adjuvante ao timolol em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular (PIO basal \geq 23 mmHg) foi demonstrada em um estudo multinacional, randômico, duplo-mascarado, controlado com placebo, de grupos paralelos e com 6 meses de duração. O efeito redutor da PIO diurna de tafluprosta 0,0015% 1x/dia (N=96) foi comparado ao do veículo 1x/dia (N=89) quando utilizado como adjuvante ao timolol 0,5% administrado 2x/dia. Em comparação com os valores basais (medidos após um período de 4 semanas com timolol), os efeitos adicionais redutores da PIO foram de 5 a 6 mmHg no grupo de timolol-tafluprosta e 3 a 4 mmHg no grupo de timolol-veículo.

Formulação Sem Conservante vs. Formulação Com Conservante

Em um estudo pequeno, mascarado para o pesquisador, randômico, multinacional, com duração de 4 semanas, o efeito redutor da PIO diurna de tafluprosta 0,0015% 1x/dia foi comparado ao da formulação com conservante (N=43). Os pacientes receberam durante 4 semanas a formulação sem conservante e durante 4 semanas, a formulação com conservante, de modo cruzado, com um período de intervalo de *washout* da medicação. Em comparação aos valores basais, a formulação com conservante e a formulação sem conservante de tafluprosta mostraram efeito redutor da pressão intraocular semelhante de mais de 5 mmHg. As duas formulações foram geralmente bem toleradas.

Estudo Aberto, Cruzado, Medicamento Sem Conservante

A tolerabilidade e o efeito redutor da PIO de tafluprosta sem conservante foram avaliados em um estudo aberto, Fase IIIb, que incluiu 158 pacientes com sinais e sintomas na superfície ocular durante o tratamento com latanoprostas 0,005%. A tafluprosta 0,0015% sem conservante manteve a PIO no mesmo nível após 12 semanas de tratamento, como a latanoprostas no período basal. Após trocar para tafluprosta, o número de pacientes com teste de Schirmer anormal foi

significativamente reduzido, e o tempo de ruptura lacrimal melhorou significativamente. Uma redução do número de pacientes com células anormais da conjuntiva baseado em HLA-DR e MUC5AC também foi detectada. Os pacientes apresentaram menos sinais ou sintomas oculares enquanto recebiam tafluprosta sem conservante do que enquanto recebiam latanoprostá.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

A tafluprosta é um análogo fluorado da prostaglandina F2 α . O ácido de tafluprosta, o metabólito biologicamente ativo da tafluprosta, é um agonista altamente potente e seletivo do receptor prostanoide FP humano. O ácido de tafluprosta apresenta uma afinidade 12 vezes maior pelo receptor FP do que a latanoprostá.

A redução da pressão intraocular em humanos começa cerca de 2 a 4 horas após a administração e o efeito máximo é atingido 12 horas após a instilação. O efeito mantém-se por pelo menos 24 horas.

Estudos farmacodinâmicos em macacos indicam que a tafluprosta reduz a pressão intraocular pelo aumento da drenagem uveoscleral do humor aquoso.

Farmacocinética

Absorção

A tafluprosta é absorvida pela córnea, onde o éster de isopropil é hidrolizado ao metabólito ácido biologicamente ativo (EC₅₀ para o receptor recombinante prostanoide FP humano=217 pg/mL). A farmacocinética do ácido de tafluprosta foi obtida a partir de um estudo que comparou soluções oftálmicas com e sem conservante. A formulação sem conservante apresentou propriedades farmacocinéticas semelhantes às da formulação com conservante. A C_{máx} plasmática média das formulações com e sem conservante foi de 24 pg/mL e 26 pg/mL, respectivamente, no 1º dia, e 31 pg/mL e 27 pg/mL, respectivamente, no 8º dia. A AUC_{0-last} plasmática média das formulações com e sem conservante foi de 406 pg*min/mL e 394 pg*min/mL, respectivamente, no 1º dia, e 581 pg*min/mL e 432 pg*min/mL, respectivamente, no 8º dia. As concentrações plasmáticas médias ficaram abaixo do limite de quantificação em 30 minutos para ambas as formulações.

Em um estudo em coelhos, a absorção da tafluprosta no humor aquoso foi comparável após uma única instilação ocular de solução oftálmica de tafluprosta 0,0015% com ou sem conservante.

Distribuição

Após a administração tópica de 1mcg de ³H-tafluprosta no olho de macacos, a radioatividade máxima no humor aquoso foi detectada em 2 horas (30-40 ng equivalentes/mL) e declinou para 0,3-0,4 ng equivalentes/mL em 24 horas.

A ligação do ácido de tafluprosta à albumina sérica humana foi >99%. Estima-se que o ácido de tafluprosta apresente alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo

A tafluprosta, um éster pró-fármaco, é hidrolizado a seu metabólito ácido biologicamente ativo no olho. O metabólito ácido é metabolizado adicionalmente via β -oxidação de ácido graxo e conjugação de Fase II.

O sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) não está envolvido no metabolismo do ácido de tafluprosta.

Eliminação

Em dois estudos clínicos, as concentrações médias do metabólito do ácido de tafluprosta caíram abaixo do limite de quantificação no plasma (10 pg/mL) 30 minutos após a administração, indicando rápida eliminação.

Características em Populações Específicas

Insuficiência Renal: a tafluprosta não foi estudada em pacientes com insuficiência renal e, portanto, deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.

Insuficiência Hepática: a tafluprosta não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática e, portanto, deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.

Farmacodinâmica

A tafluprosta em doses clínicas não apresentou nenhum efeito farmacológico significativo sobre o sistema cardiovascular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à tafluprosta ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser informados da possibilidade de crescimento dos cílios, escurecimento da pele da pálpebra e aumento de pigmentação da íris. Algumas dessas alterações podem ser permanentes, e podem levar a diferenças na aparência entre os olhos quando apenas um dos olhos é tratado.

A alteração na pigmentação da íris ocorre lentamente e pode ser imperceptível por vários meses. A alteração de cor de olho foi observada predominantemente em pacientes com íris de cor mista, p.ex., azul/castanho, cinza/castanho, amarelo/castanho e verde/castanho. O tratamento unilateral pode resultar em heterocromia permanente.

Não há nenhuma experiência com a tafluprosta no glaucoma neovascular, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma de ângulo estreito ou glaucoma congênito. Existe apenas uma experiência limitada com a tafluprosta em pacientes afácicos e em glaucoma pigmentar ou pseudoexfoliativo.

Edema macular, incluindo edema macular cistoide, foi relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2 α . Esses relatos ocorreram principalmente em pacientes afácicos, pacientes pseudofácicos com uma cápsula posterior

do cristalino rasgada ou lentes da câmara anterior, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular. Portanto, recomenda-se cautela ao utilizar tafluprosta nesses pacientes. Também se recomenda cautela em pacientes com fatores de risco conhecidos para irite/uveíte.

Dirigir e Operar Máquinas: a exemplo de qualquer tratamento oftálmico, se o paciente ficar com a visão embaçada temporariamente após a instilação do medicamento, deverá esperar que a visão se normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal, a tafluprosta administrada por via intravenosa causou aumentos nas perdas pós-implantação em ratas e coelhas e redução do peso corporal fetal em ratas. A tafluprosta também aumentou a incidência de anormalidades esqueléticas vertebrais em ratos e a incidência de malformações de crânio, cérebro e espinha em coelhos. Em ratos, não há nenhum efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal em níveis plasmáticos maternos de ácido de tafluprosta, que foram 343 vezes a exposição clínica máxima com base na $C_{\text{máx}}$. Em coelhos, foram observados efeitos nos níveis plasmáticos maternos de ácido de tafluprosta durante o período crítico de desenvolvimento, que foram 5,3 vezes maiores que a exposição clínica com base na $C_{\text{máx}}$. Na dose sem efeito em coelhos, os níveis plasmáticos maternos de ácido de tafluprosta ficaram abaixo do nível inferior de quantificação (20 pg/mL).

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, observou-se aumento da mortalidade de recém-nascidos, redução do peso corporal e desdobramento retardado da pina na prole com doses de tafluprosta 20 vezes maiores que a dose clínica.

Embora estudos de reprodução animal nem sempre sejam indicativos da resposta humana, SAFLUTAN® não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o benefício potencial justifique o risco potencial ao feto.

Mulheres em idade fértil/com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas.

Um estudo em ratas lactantes demonstrou que a tafluprosta radiomarcada e/ou seus metabólitos (0,1% da dose) foram excretados no leite. Não se sabe se esse medicamento ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Como muitos produtos são excretados no leite materno, deve-se ter cuidado ao administrar SAFLUTAN® a lactantes.

CRIANÇAS

A segurança e a eficácia de SAFLUTAN® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Portanto, o tratamento com SAFLUTAN® não é recomendado para essa faixa etária.

IDOSOS

Não foram observadas diferenças de eficácia ou no perfil de eventos adversos entre pacientes idosos (> 65 anos) e não idosos (\leq 65 anos). Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se espera que ocorra nenhuma interação medicamentosa em humanos, uma vez que as concentrações sistêmicas da tafluprosta são extremamente baixas após a administração ocular. Portanto, estudos específicos de interação medicamentosa não foram realizados com tafluprosta.

Nos estudos clínicos, a tafluprosta foi utilizada concomitantemente com timolol, sem evidências de aumento da incidência de eventos adversos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade

Sachê fechado: 36 meses

Sachê aberto: 28 dias

Armazenar os sachês de alumínio fechados e sob refrigeração entre 2°C – 8°C. O sachê não deve ser aberto até estar pronto para utilização do colírio.

Após abrir o sachê de alumínio:

- manter o flaconete de dose única na embalagem original.
- manter sob refrigeração entre 2°C – 8°C.
- descartar os flaconetes de dose única não utilizados após 28 dias da data de abertura do sachê de alumínio.
- descartar o flaconete de dose única aberto com qualquer solução remanescente imediatamente após o uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 28 dias.

Aparência: solução transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de uma gota de SAFLUTAN® no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez ao dia à noite.

A dose não deve ser administrada mais de uma vez ao dia, pois a administração mais frequente pode diminuir o efeito redutor da pressão intraocular.

SAFLUTAN® é uma solução estéril que não contém conservante. Para uso único apenas, um flaconete é suficiente para tratar os dois olhos.

Qualquer solução não utilizada deve ser descartada imediatamente após o uso.

Se mais de um produto tópico oftalmológico estiver sendo utilizado, cada qual deve ser administrado com pelo menos 5 minutos de intervalo.

Para reduzir o risco de escurecimento da pele da pálpebra os pacientes devem limpar qualquer solução em excesso da pele. A exemplo de qualquer outro colírio, recomenda-se oclusão nasolacrimal ou que a pálpebra seja suavemente fechada após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de produtos administrados pela via ocular.

Uso em Pacientes Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Uso em Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia de SAFLUTAN® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Portanto, o tratamento com SAFLUTAN® não é recomendado.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

SAFLUTAN® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal e deve, portanto, ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

SAFLUTAN® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática e deve, portanto, ser utilizado com cautela nestes pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A concentração de doses múltiplas de tafluprosta foi estudada em mais de 1.110 pacientes em estudos Fase II e Fase III norte-americanos e multinacionais, tanto em monoterapia como em terapia adjuvante, com timolol 0,5%, principalmente as formulações com conservante. A concentração da dose clínica de tafluprosta 0,0015% foi estudada em 724 pacientes em estudos mascarados Fase II e Fase III norte-americanos e multinacionais. A reação adversa mais comum relacionada ao medicamento nesses pacientes tratados com tafluprosta 0,0015% foi hiperemia ocular, a qual foi relatada em 14,2% dos pacientes. A maioria das reações adversas nessa população foi leve e levou à descontinuação em 2,1% dos pacientes que participaram nestes estudos.

As seguintes reações adversas adicionais relacionadas ao medicamento foram relatadas durante o tratamento até 24 meses (em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência):

Distúrbios oculares

Comuns ($\geq 1\%$, $<10\%$): prurido ocular, irritação ocular, dor ocular, crescimento dos cílios, ressecamento dos olhos, alteração de cor dos cílios, aumento de lacrimação, eritema da pálpebra, sensação de corpo estranho nos olhos, visão turva, fotofobia, redução de acuidade visual, espessamento dos cílios, catarata, ceratite pontilhada, secreção ocular, edema palpebral e hiperpigmentação da íris.

Incomum ($\geq 0,1\%$, $<1\%$): pigmentação das pálpebras

Reações não oculares sistêmicas (relatadas em mais de um paciente):

Comum ($\geq 1\%$, $<10\%$): cefaleia.

Incomum ($\geq 0,1\%$, $<1\%$): tosse, boca seca, dor faringolaríngea

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foi relatado nenhum caso de superdose. É improvável que ocorra superdose após administração ocular. Se ocorrer superdose, o tratamento deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.9198.0004

Farm. Resp.: Juliana Prado – CRF-SP nº 31.206

Importado por:

MUNDIPHARMA BRASIL PROD. MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA

Avenida Guido Caloi, 1935, Bloco B, Parte A - Jardim São Luís

São Paulo – SP

CNPJ 15.127.898/0001-30

SAC: 0800 038 6040
sac@mundipharma.com.br

Fabricado por:

Laboratoire Unither
ZI La Guerie
F-50211 COUTANCES Cedex
França

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VE0121



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/06/2014	0454517/14-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2011	0306938/11-9	Cumprimento de exigência à petição 1458 - MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	06/06/2011	- Adequações à RDC 47/09	VPS	15 MCG/ML SOL OFT 30 FLAC X 0,3 ML
02/10/2017	2062936/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS: Informações do detentor do registro do medicamento 9. REAÇÕES ADVERSAS – Frase de alerta DIZERES LEGAIS: Informações do detentor do registro do medicamento	VP VPS	15 MCG/ML SOL OFT 30 FLAC X 0,3 ML
30/05/2019	482589/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2019	482589/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa Alteração do símbolo TM para [®]	VP/VPS	15 MCG/ML SOL OFT 30 FLAC X 0,3 ML

							Retirada dos termos “Registrado” e “Embalado”		
							Adequação do link do sistema Vigimed para notificação de eventos adversos	VPS	
11/11/2020	3961868/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2020	3961868/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa	VP/VPS	15 MCG/ML SOL OFT 30 FLAC X 0,3 ML
							Adequação da frase para notificação de reações adversas conforme RDC 406/20	VPS	
Atual	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais – Atualização do Endereço da Empresa	VP/VPS	15 MCG/ML SOL OFT 30 FLAC X 0,3 ML