

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrSAFLUTAN^{MC}

collyre de tafluprost

Collyre (sans conservateur), 15 mcg/mL, pour la voie ophtalmique

Traitement d'une pression intraoculaire élevée

Analogue fluoré de la prostaglandine F_{2α}

Purdue Pharma
575, Granite Court
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

Date d'approbation initiale :
03 novembre 2016

Date de révision :
29 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237802

SAFLUTAN^{MC} est une marque de commerce de Purdue Pharma

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie recommandée et modification posologique	4
3.2 Administration	5
3.3 Dose oubliée	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières	8
6.1.1 Femmes enceintes	8
6.1.2 Allaitement	9
6.1.3 Enfants	9
6.1.4 Personnes âgées	9
7 EFFETS INDÉSIRABLES	9
7.1 Aperçu des effets indésirables	9
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	9
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (< 1 %)	11
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1 Aperçu	12
8.2 Interactions médicament-médicament	12
8.3 Interactions médicament-aliment	12
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	12
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	12
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
9.1 Mode d'action	12
9.2 Pharmacodynamique	13
9.3 Pharmacocinétique	13
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
12 ESSAIS CLINIQUES	17
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques des études	17
12.2 Résultats de l'étude	18

13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SAFLUTAN^{MC} (collyre de tafluprost, 15 mcg/mL) est indiqué pour :

- La réduction d'une pression intraoculaire élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de SAFLUTAN chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence clinique globale quant à l'efficacité ou au profil d'effets indésirables n'a été observée entre les personnes âgées (> 65 ans) et les patients plus jeunes (≤ 65 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

Tafluprost est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique.

Adultes (≥ 18 ans) : La dose recommandée est de 1 goutte de SAFLUTAN dans le sac conjonctival de l'œil atteint (ou des yeux atteints), une fois par jour, le soir.

La dose unique quotidienne ne doit pas être dépassée, car une administration plus fréquente d'analogues de prostaglandine peut atténuer l'effet d'abaissement de la pression intraoculaire et augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables.

L'abaissement de la pression intraoculaire commence environ 2 à 4 heures après la première administration, et l'effet maximal est atteint au bout de 12 heures.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

3.2 Administration

SAFLUTAN est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur. Une ampoule, à usage unique seulement, renferme suffisamment de solution pour traiter les deux yeux. Toute solution inutilisée doit être jetée immédiatement après utilisation de l'ampoule.

SAFLUTAN peut être administré en concomitance avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques pour abaisser la pression intraoculaire. Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, chacun d'eux doit être administré à au moins 5 minutes d'intervalle.

Pour réduire le risque que l'épiderme palpébral prenne une coloration plus foncée, les patients doivent essuyer l'excédent de solution sur la peau. Comme c'est le cas pour toute autre goutte ophtalmique, on recommande une occlusion lacrymonasale ou une fermeture délicate de la paupière après administration. Ces mesures peuvent réduire l'absorption systémique des produits administrés par voie oculaire.

Les patients doivent retirer leurs verres de contact avant l'administration de SAFLUTAN et les replacer 15 minutes après l'administration.

La solution contenue dans une ampoule individuelle doit être administrée dans un œil ou dans les deux yeux immédiatement après l'ouverture de l'ampoule. Comme la stérilité du produit ne peut être maintenue après l'ouverture de l'ampoule individuelle, il faut jeter le reste de la solution immédiatement après administration.

3.3 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose à l'heure prévue, il faut administrer une seule goutte le plus tôt possible, puis administrer la dose suivante selon l'horaire habituel. Il ne faut pas doubler la dose.

4 SURDOSAGE

<p>Pour traiter une surdose présumée, en particulier en cas d'ingestion orale accidentelle, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

Aucun cas de surdose n'a été signalé. Une surdose est peu probable après une administration oculaire. En cas de surdose de SAFLUTAN (collyre de tafluprost, 15 mcg/mL), le traitement instauré doit être symptomatique.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Collyre, chaque mL renferme 15 mcg de tafluprost	EDTA de disodium, glycérol, polysorbate 80, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium.

Forme posologique

SAFLUTAN (collyre de tafluprost, 15 mcg/mL) est fourni sous forme de solution stérile dans des ampoules à dose unique. Une ampoule à dose unique (0,3 mL de solution) contient 4,5 mcg de tafluprost. Dix ampoules à dose unique (2 languettes, chacune ayant 5 ampoules) sont offertes dans un sachet en aluminium. Il y a 30 ampoules par boîte.

Composition

SAFLUTAN (collyre de tafluprost, 15 mcg/mL) est une solution claire, incolore, tamponnée et stérile, ayant un pH de 5,5 à 6,7 et une osmolalité de 260 à 300 mOsmol/kg.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des données indiquent que le collyre de tafluprost (15 mcg/mL) provoque des modifications au niveau des tissus pigmentés. Parmi les changements les plus fréquemment signalés, notons la pigmentation accrue de l'iris, du tissu périorbitaire (paupière) et des cils. Avant d'instaurer un traitement, on doit informer les patients des changements potentiels suivants : une croissance des cils, une coloration plus foncée de l'épiderme palpébral, et une pigmentation accrue de l'iris. Certains de ces changements peuvent être permanents et entraîner des différences d'apparence entre les deux yeux lorsqu'un seul œil est traité (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section Toxicologie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme c'est le cas pour tout traitement oculaire, le patient doit respecter la consigne suivante s'il présente une vision floue transitoire à l'instillation : il doit attendre jusqu'à ce que sa vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Les patients doivent retirer leurs verres de contact avant l'administration de SAFLUTAN et les replacer 15 minutes après l'administration.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

SAFLUTAN n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Yeux

Changements au niveau des cils

SAFLUTAN peut modifier progressivement les cils et le duvet de l'œil traité. Ces changements comprennent les suivants : augmentation de la longueur et de l'épaisseur des cils ou des poils; nombre plus élevé de cils ou de poils; intensification de la couleur ou de la pigmentation; et croissance mal orientée des cils (trichiasis). Les changements au niveau des cils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Coloration plus foncée de l'épiderme palpébral

Des cas d'épiderme palpébral qui prenait une coloration plus foncée ont été signalés avec l'utilisation de SAFLUTAN. Selon des études avec d'autres analogues de prostaglandine, la coloration plus foncée de l'épiderme palpébral était généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui sont censés recevoir un traitement dans un seul œil doivent être informés des changements potentiels suivants : une intensification de la pigmentation brune de l'iris, du tissu périorbitaire et des cils de l'œil traité et, par conséquent, une hétérochromie entre les deux yeux. Ils doivent être avisés du risque de disparité entre les deux yeux quant au nombre de cils et/ou à la longueur et à l'épaisseur des cils. Ces changements de pigmentation et de croissance des cils peuvent être permanents. Les effets à long terme d'une pigmentation accrue sont inconnus.

Inflammation intraoculaire

La prudence est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'iritis/d'uvéite. En général, le tafluprost ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une inflammation intraoculaire active.

Œdème maculaire

On a signalé des cas d'œdème maculaire (y compris un œdème maculaire cystoïde) pendant le traitement par des analogues de la prostaglandine F_{2α}. Ces signalements concernaient essentiellement des patients aphaques, des patients pseudophaques présentant une déchirure de la capsule postérieure du cristallin ou des cristallins dans la chambre antérieure, ou encore des patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire. La prudence est donc recommandée chez ces patients lors de l'utilisation du tafluprost.

Pigmentation

SAFLUTAN peut progressivement entraîner des modifications au niveau des tissus pigmentés. La pigmentation est censée augmenter tant que le tafluprost est administré. Ce changement de pigmentation est dû à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. Après l'interruption du tafluprost, la pigmentation de l'iris deviendra probablement permanente; toutefois, la pigmentation du tissu périorbitaire et les changements au niveau des cils ont été signalés comme étant réversibles chez certains patients. Les patients qui reçoivent un traitement doivent être informés du risque de pigmentation accrue. **Les effets à long terme d'une pigmentation accrue sont inconnus.**

Le changement de la pigmentation de l'iris se produit lentement et il peut s'écouler plusieurs mois avant de le remarquer. La modification de la couleur de l'œil a essentiellement été observée chez les patients dont les iris étaient de couleurs mixtes, p. ex. bleu-brun, gris-brun, jaune-brun et vert-brun. En général, la pigmentation brune autour de la pupille progresse de manière concentrique vers la périphérie de l'iris; certaines parties de l'iris ou tout l'iris deviennent plus bruns. Ni les nævi, ni les éphélides de l'iris ne semblent être touchés par le traitement. Si le traitement par SAFLUTAN peut être poursuivi chez les patients qui présentent une pigmentation de l'iris sensiblement accrue, ces patients doivent faire l'objet d'examen réguliers.

Systeme rénal

Insuffisance rénale

SAFLUTAN n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Appareil respiratoire

Il n'existe aucune donnée sur le tafluprost chez les patients atteints d'asthme grave ou non maîtrisé. Ces patients doivent donc être traités avec prudence.

Il n'existe aucune donnée sur le tafluprost chez les patients présentant un glaucome néovasculaire, à angle fermé, à angle étroit ou congénital. On ne dispose que des données limitées sur le tafluprost chez les patients aphaques et les patients présentant un glaucome pigmentaire ou pseudoexfoliatif.

Insuffisance pulmonaire

SAFLUTAN n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients atteints d'insuffisance pulmonaire. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée avec le collyre de tafluprost (15 mcg/mL) n'a été menée chez des femmes enceintes. Des effets liés au tafluprost ont été observés lors d'études sur le développement embryo-fœtal chez l'animal (voir ci-dessous). Les résultats des études chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. Toutefois, SAFLUTAN ne doit pas être utilisé durant la grossesse ni par des femmes qui essaient de devenir enceintes, à moins que les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer (ou aptes à le faire) doivent disposer de mesures contraceptives adéquates. Lors d'études sur le développement embryo-fœtal chez les rates et les lapines, le tafluprost administré par voie intraveineuse a fait augmenter les pertes post-implantation chez les rates et les lapines, et a fait diminuer le poids corporel des fœtus chez les rates. Le tafluprost a aussi entraîné une incidence accrue d'anomalies squelettiques vertébrales chez les rates, et une incidence accrue de malformations au niveau du crâne, du cerveau et de la colonne vertébrale chez les lapines. Chez les rates, il n'y a eu aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal à une dose de 3 mcg/kg/jour; cette dose correspondait à des concentrations plasmatiques maternelles d'acide de tafluprost qui étaient 343 fois l'exposition clinique maximale d'après la C_{max} . Chez les lapines, des effets ont été observés à une dose de 0,03 mcg/kg/jour de tafluprost; cette dose correspondait à des concentrations plasmatiques

maternelles d'acide de tafluprost (pendant la période critique du développement) qui étaient 5,3 fois plus élevées que l'exposition clinique d'après la C_{max} . À la dose sans effet (0,01 mcg/kg/jour) chez les lapines, les concentrations plasmatiques maternelles d'acide de tafluprost étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (20 pg/mL).

Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez les rates, on a observé une mortalité accrue chez les nouveau-nés, une diminution des poids corporels et un retard dans le déploiement du pavillon de l'oreille chez la progéniture des animaux traités à des doses de tafluprost supérieures à 20 fois la dose clinique. La concentration sans effet indésirable observé était à une dose intraveineuse de 0,3 mcg/kg/jour de tafluprost, qui était supérieure à 3 fois la dose clinique maximale recommandée selon la surface corporelle.

6.1.2 Allaitement

On ignore si SAFLUTAN ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Une étude menée chez des rates en lactation a démontré que le tafluprost radiomarqué et/ou ses métabolites (0,1 % de la dose) étaient excrétés dans le lait. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de SAFLUTAN à une femme qui allaite.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de SAFLUTAN chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence clinique globale quant à l'efficacité ou au profil d'effets indésirables n'a été observée entre les personnes âgées (> 65 ans) et les patients plus jeunes (\leq 65 ans). Pour cette raison, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Le tafluprost a été étudié chez 905 patients dans le cadre de cinq études multicentriques, randomisées et à double insu, menées en groupes parallèles, axées sur la monothérapie, contrôlées par témoin actif et d'une durée maximale de 24 mois. Lors de ces études, on a utilisé essentiellement une préparation contenant un préservateur. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient semblables dans toutes les études. Chez les patients sous tafluprost, l'effet indésirable le plus fréquent lié au médicament était l'hyperémie conjonctivale. Cet effet indésirable a été signalé chez 4 à 20 % des patients. La plupart des effets indésirables étaient légers. Les effets indésirables du médicament ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1,7 % des patients qui participaient à ces études.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des

effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'évaluation de l'innocuité de SAFLUTAN repose sur des données groupées sur l'innocuité. Ces données proviennent de cinq études cliniques randomisées, utilisant le tafluprost (administré une fois par jour) et des comparateurs actifs comme témoins (latanoprost ou timolol), chez des patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les données groupées sur l'innocuité constituent une récapitulation de tous les effets indésirables pour la durée totale de chaque étude (c.-à-d. des données à 4 semaines pour l'étude 15-002, des données à 6 semaines pour l'étude 74457, des données à 3 mois pour l'étude 001, des données à 12 mois pour l'étude 15-003 et des données à 24 mois pour l'étude 74458).

Les effets indésirables ci-dessous liés au médicament (tels que déterminés par l'investigateur) ont été signalés chez au moins 1 % de la population globale recevant la dose clinique de tafluprost au cours d'un traitement allant de 4 semaines à 24 mois.

Tableau 2 – Nombre (%) de patients présentant des effets indésirables liés^a au tafluprost (≥ 1 %) – Protocoles 15-002, 74457, 74458, 15-003 et 001

Effet indésirable	Tafluprost à 0,0015 % (N ^b = 905)		Maléate de timolol à 0,5 % (N ^b = 543)		Latanoprost à 0,005 % (N ^b = 311)	
	n ^c	(%)	n ^c	(%)	n ^c	(%)
Affections oculaires						
Hyperémie conjonctivale	28	(3,1)	4	(0,7)	6	(1,9)
Rougeur conjonctivale	12	(1,3)	0	(0,0)	2	(0,6)
Rougeur oculaire	33	(3,6)	12	(2,2)	7	(2,3)
Hyperémie oculaire	17	(1,9)	2	(0,4)	2	(0,6)
Sécheresse oculaire	20	(2,2)	7	(1,3)	7	(2,3)
Coloration plus foncée des cils	14	(1,5)	0	(0,0)	9	(2,9)
Sensation de corps étranger dans l'œil	12	(1,3)	5	(0,9)	5	(1,6)
Croissance des cils	21	(2,3)	0	(0,0)	11	(3,5)
Douleur oculaire	25	(2,8)	11	(2,0)	6	(1,9)
Brûlure oculaire	29	(3,2)	13	(2,4)	12	(3,9)
Irritation oculaire	11	(1,2)	7	(1,3)	4	(1,3)
Picotement oculaire	14	(1,5)	10	(1,8)	4	(1,3)

Prurit oculaire	34	(3,8)	9	(1,7)	4	(1,3)
Photophobie	14	(1,5)	3	(0,6)	2	(0,6)
Affections du système nerveux						
Maux de tête	14	(1,5)	4	(0,7)	3	(1,0)

a. Considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement liés au médicament.

b. N = nombre de patients dans le groupe de traitement.

c. n = nombre de patients chez qui l'effet indésirable correspondant est survenu.

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (< 1 %)

Affections oculaires :

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) : Sensation anormale dans l'œil, inflammation de la chambre antérieure (effet Tyndall cellulaire et protéique), pigmentation blépharique, blépharite, œil injecté de sang, cataracte, cataracte corticale, cataracte nucléaire, chémosis, troubles conjonctivaux, follicules conjonctivaux, pigmentation conjonctivale, dépôt oculaire, épiphora, érythème de la paupière, douleur oculaire, écoulement oculaire, épaississement des cils, œdème palpébral, prurit palpébral, hyperémie palpébrale, hyperpigmentation de l'iris, larmoiement, gêne oculaire, kératite ponctuée, scotome, kératite ponctuée superficielle, gonflement des paupières, fatigue oculaire, vision floue, diminution de la vision, réduction de l'acuité visuelle, constriction du champ visuel, altération du champ visuel, xérophtalmie

Très rares (< 1/10 000) : Des cas de calcification de la cornée ont été très rarement signalés en association avec l'utilisation de gouttes ophtalmiques contenant du phosphate chez certains patients ayant subi des lésions importantes aux cornées

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) : sécheresse de la bouche

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) : toux, maux de gorge

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) : coloration foncée de la peau, hypertrichose de la paupière
Depuis la première autorisation de mise en marché, le tafluprost à 0,0015 %, sans préservateur, a été évalué dans le cadre d'une étude clinique randomisée, à double insu, contrôlée par témoin actif et d'une durée de douze semaines (N = 320). Aucun nouvel effet indésirable lié au médicament n'a été signalé (incidence ≥ 1 %). L'incidence de l'hyperémie conjonctivale liée au médicament était de 4,1 %.

7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation de SAFLUTAN :

Affections oculaires : Conjonctivite allergique, creusement du sillon palpébral, iritis/uvéite,

érosion de la cornée, décollement de la rétine, conjonctivite

Affections du système nerveux : Étourdissements

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Exacerbation de l'asthme, dyspnée

Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité, y compris un choc anaphylactique

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

On ne prévoit aucune interaction médicament-médicament chez l'humain, puisque les concentrations générales d'acide de tafluprost sont extrêmement faibles (< 30 pg/mL) et passagères (non quantifiables [< 10 pg/mL] à ≥ 30 minutes suivant l'administration d'une dose dans l'œil). Par conséquent, aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le tafluprost.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Dans le cadre d'études cliniques, le tafluprost a été utilisé en concomitance avec le timolol, sans signe d'incidence accrue d'effets indésirables.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le tafluprost est un analogue fluoré de la prostaglandine F_{2α}. L'acide de tafluprost, le métabolite biologiquement actif du tafluprost, est un agoniste très puissant et sélectif des récepteurs FP prostanoïdes humains.

Dans le cadre d'études précliniques, le tafluprost abaissait la pression intraoculaire chez des primates non humains. Selon des études sur la dynamique de l'humeur aqueuse menées chez les primates, le principal mode d'action pour l'abaissement de la pression intraoculaire est

l'écoulement uvéoscléral accru de l'humeur aqueuse. Les effets du tafluprost sur la dynamique de l'humeur aqueuse n'ont pas été étudiés chez l'humain.

9.2 Pharmacodynamique

Relation dose-effet et schéma posologique

Deux études de détermination de la dose ont évalué les effets du tafluprost administré une fois par jour (le soir) chez des patients présentant une pression intraoculaire élevée. Dans la première étude, on a testé le tafluprost à 0,001 %, à 0,0025 % et à 0,005 % en utilisant un placebo et le latanoprost comme témoins négatif et positif, respectivement. Dans la deuxième étude, on a testé le tafluprost à 0,0015 %, ainsi qu'à 0,0003 % et à 0,0025 %, avec deux groupes de témoins positifs : latanoprost à 0,005 % et timolol à 0,5 %. La pression intraoculaire a été mesurée jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose dans les deux études. Les données de ces études indiquaient une durée d'action du tafluprost au-delà de 24 heures.

Dans une étude supplémentaire, on a comparé la durée d'action du tafluprost à 0,0015 % avec celle du latanoprost jusqu'à 48 heures après l'administration de la dose. La pression intraoculaire moyenne à 12 heures était de 17 mm Hg après la dernière dose de l'étude, et elle est demeurée stable jusqu'à 24 heures après cette dernière dose.

En se fondant sur ces informations, on a déterminé que la dose unique quotidienne de tafluprost à 0,0015 % (administrée le soir) était optimale.

Effets cardiovasculaires

Le tafluprost, à des doses cliniques, n'a pas manifesté un quelconque effet pharmacologique significatif sur le système cardiovasculaire.

9.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le tafluprost est absorbé par la cornée où l'ester d'isopropyle est hydrolysé en métabolite acide biologiquement actif (CE50 du récepteur FP prostanoïde humain recombinant = 217 pg/mL). La pharmacocinétique de l'acide de tafluprost a été établie à partir d'une étude comparant des collyres contenant un préservateur et des collyres sans préservateur. Les préparations sans préservateur ont affiché des propriétés pharmacocinétiques semblables à celles des préparations contenant un préservateur. Les valeurs de C_{max} et d'ASC_{0-dernière} plasmatiques moyennes des préparations avec ou sans préservateur les jours 1 et 8 sont présentées dans le [Tableau 2](#). Les concentrations plasmatiques moyennes étaient en dessous de la limite de quantification à 30 minutes pour les deux préparations.

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de l'acide de tafluprost (ASC_{0-dernière} et C_{max}) les jours 1 et 8 après l'administration d'une dose de tafluprost à 0,0015 % une fois par jour (N = 16)

Préparation	Jour de l'étude	ASC _{0-dernière} (pg*min/mL)	C_{max} (ng/mL)
Avec préservateur	Jour 1	406	24

Avec préservateur	Jour 8	581	31
Sans préservateur	Jour 1	394	26
Sans préservateur	Jour 8	432	27

Lors d'une étude menée chez des lapins, l'absorption du tafluprost dans l'humeur aqueuse était comparable après une instillation oculaire de collyre de tafluprost à 0,0015 %, avec ou sans préservateur.

Distribution : Après l'administration topique de 1 mcg de 3H-tafluprost dans l'œil d'un singe, la radioactivité maximale dans l'humeur aqueuse était atteinte au bout de 2 heures (21 à 30 ng équivalents/mL) et a diminué pour atteindre une valeur de 0,3 à 0,4 ng équivalent/mL au bout de 24 heures.

La liaison de l'acide de tafluprost à l'albumine sérique humaine était supérieure à 99 %. On s'attend donc à ce que l'acide de tafluprost se lie fortement aux protéines contenues dans le plasma humain.

Métabolisme : Le tafluprost, un promédicament de type ester, est hydrolysé dans l'œil en un métabolite acide biologiquement actif. Le métabolite acide est ensuite métabolisé par β -oxydation des acides gras et par réactions de conjugaison de phase II.

Le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) n'intervient pas dans le métabolisme de l'acide de tafluprost.

Élimination : Dans deux études cliniques, les concentrations moyennes du métabolite acide de tafluprost ont chuté en dessous de la limite de quantification dans le plasma (10 pg/mL) 30 minutes après l'administration, ce qui indique une élimination rapide.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Le tafluprost n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance rénale : Le tafluprost n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance pulmonaire : Le tafluprost n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients atteints d'insuffisance pulmonaire. Il doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les sachets en aluminium non ouverts de SAFLUTAN (collyre de tafluprost, 15 mcg/mL) au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Durée de conservation du sachet en aluminium non ouvert : 36 mois

Durée de conservation du sachet en aluminium ouvert : 28 jours

Après avoir ouvert le sachet :

- Conserver les ampoules à dose unique dans le sachet en aluminium d'origine.
- Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.
- Jeter les ampoules à dose unique inutilisées 28 jours après la date de la première ouverture du sachet en aluminium.
- Jeter toute ampoule ouverte et le reste de la solution immédiatement après utilisation.
- Conserver dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

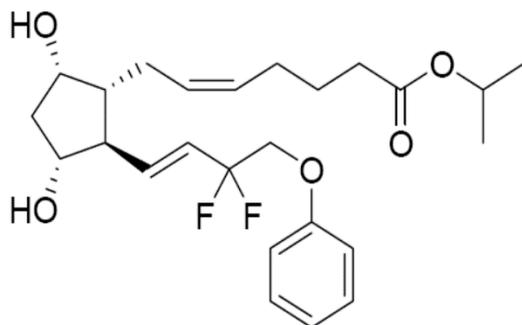
Nom propre : tafluprost

Nom chimique : 1-méthyléthyl (5Z)-7[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phénoxy-1-butényl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-hepténoate

Formule moléculaire : C₂₅H₃₄F₂O₅

Masse moléculaire : 452,53

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tafluprost est un liquide visqueux incolore à légèrement jaune qui est pratiquement insoluble dans l'eau.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques des études

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur une indication particulière

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche) (années)	Sexe
001	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par témoin actif	Tafluprost à 0,0015 %, une fois par jour (sans préservateur) Timolol à 0,5 %, deux fois par jour (sans préservateur) Une goutte ophtalmique dans l'œil atteint (ou les yeux atteints) selon le traitement, pendant plus de 12 semaines	Tafluprost (n = 320) Timolol (n = 323)	Tafluprost : 63,3 (intervalle : 25-91) Timolol : 63,3 (intervalle : 21-94)	Hommes : 268 Femmes : 375
74458	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par témoin actif	Tafluprost à 0,0015 % Latanoprost à 0,005 % Une goutte ophtalmique dans l'œil atteint (ou les yeux atteints) selon le traitement, pendant plus de 24 mois	Tafluprost (n = 269) Latanoprost (n = 264)	Tafluprost : 62,5 (tranche : 23-86) Latanoprost : 62,4 (tranche : 18-88)	Hommes : 221 Femmes : 312
15-003	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par témoin actif	Tafluprost à 0,0015 %, une fois par jour Timolol à 0,5 %, deux fois par jour Une goutte ophtalmique dans l'œil atteint (ou les yeux atteints) selon le traitement, pendant plus de 12 mois	Tafluprost (n = 267) Timolol (n = 191)	Tafluprost : 61,3 (tranche : 21-88) Timolol : 61,5 (tranche : 21-84)	Hommes : 187 Femmes : 271

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche) (années)	Sexe
77550	Étude multicentrique, croisée, randomisée, à l'insu de l'investigateur	Tafluprost à 0,0015 % (avec préservateur) Tafluprost à 0,0015 % (sans préservateur) Une goutte ophtalmique dans l'œil atteint (ou les yeux atteints) selon le traitement, pendant plus de 4 semaines	Tafluprost, séquence avec préservateur/sans préservateur (n = 21) Tafluprost, séquence avec préservateur/sans préservateur	65,3 (tranche : 35-85)	Hommes : 16 Femmes : 27
77552	Étude multicentrique, ouverte	Tafluprost à 0,0015 % une fois par jour (sans préservateur) Une goutte ophtalmique dans l'œil atteint (ou les yeux atteints) selon le traitement, pendant plus de 12 semaines	Tafluprost (sans préservateur) (n = 158)	68,9 (tranche : 37-88)	Hommes : 54 Femmes : 104

12.2 Résultats de l'étude

Effets cliniques sur la pression intraoculaire

L'efficacité du tafluprost en monothérapie a été examinée dans le cadre d'études cliniques d'une durée maximale de deux ans, chez des patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

L'abaissement de la pression intraoculaire commence entre 2 et 4 heures après la première administration, et l'effet maximal est atteint environ 12 heures après l'instillation. La durée de l'effet est maintenue pendant au moins 24 heures. Selon des études pivots qui utilisent une préparation de tafluprost contenant du chlorure de benzalkonium comme préservateur, le tafluprost est efficace en monothérapie.

Monothérapie par rapport aux comparateurs actifs

Chez des patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertension oculaire (pression intraoculaire initiale ≥ 22 mm Hg), l'efficacité du tafluprost en monothérapie a été démontrée dans le cadre de trois grandes études cliniques d'une durée maximale de deux ans. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité des études était la variation de la pression intraoculaire par rapport à la valeur initiale. L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost a été démontré tout au long de la journée, et cet effet s'est maintenu durant une administration à long terme.

Lors d'une étude multinationale, randomisée, à double insu, contrôlée par témoin actif, en groupes parallèles et d'une durée de 12 semaines (intervalle de la pression intraoculaire initiale de 23 à 36 mm Hg), le tafluprost à 0,0015 % (sans préservateur) administré une fois par jour (N = 320) a abaissé la pression intraoculaire par rapport à la valeur initiale de 6 à 9 mm Hg tout au long de l'étude, comparativement à une réduction de 5 à 8 mm Hg avec le timolol à 0,5 % (sans préservateur) administré deux fois par jour (N = 323). L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost était non inférieur à celui du timolol, à toutes les visites et à toutes les heures.

Tableau 5 – Pression intraoculaire selon la visite et l'heure (protocole 001)

Visite	Heure de la journée	Tafluprost à 0,0015 %			Maléate de timolol à 0,5 %		
		Variation moyenne (É.-T.)			Variation moyenne (É.-T.)		
		N ^a	mmHg	(% de variation) ^b	N ^a	mmHg	(% de variation) ^b
Visite initiale	8 h	299	26,1 (2,7)	--	313	26,0 (2,5)	--
	10 h	299	24,8 (3,3)	--	313	24,6 (2,9)	--
	16 h	296	23,8 (3,3)	--	312	23,5 (3,1)	--
Semaine 2	8 h	280	18,9 (3,1)	-7,1 (-27,3)	295	19,2 (3,3)	-6,8 (-25,8)
	10 h	293	18,0 (2,9)	-6,8 (-27,2)	305	18,5 (3,2)	-6,1 (-24,1)
	16 h	292	17,5 (3,1)	-6,2 (-25,7)	303	18,3 (3,0)	-5,3 (-21,7)
Semaine 6	8 h	294	18,8 (3,0)	-7,3 (-27,7)	308	18,6 (3,2)	-7,4 (-28,1)
	10 h	298	17,7 (3,1)	-7,0 (-28,1)	312	18,0 (3,0)	-6,6 (-26,2)
	16 h	298	17,3 (3,2)	-6,3 (-26,3)	311	18,1 (3,0)	-5,5 (-22,7)
Semaine 12	8 h	296	18,6 (3,1)	-7,4 (-28,5)	308	18,5 (3,2)	-7,5 (-28,5)
	10 h	298	17,7 (2,9)	-7,0 (-28,3)	312	18,0 (3,2)	-6,6 (-26,4)
	16 h	298	17,4 (2,9)	-6,2 (-25,9)	311	17,9 (3,2)	-5,7 (-23,3)

a. N = nombre de patients inclus dans l'analyse à la visite et à l'heure correspondantes.

b. Variation absolue moyenne (mm Hg) et pourcentage de variation (%) par rapport aux valeurs initiales.

Détails de l'analyse : Population traitée selon le protocole; analyse de covariance; le pire œil.

Lors d'une étude multinationale, randomisée, à double insu, contrôlée par témoin actif, en groupes parallèles et d'une durée de 6 mois (intervalle de la pression intraoculaire initiale de 22 à 34 mm Hg), le tafluprost à 0,0015 % administré une fois par jour (N = 269) a exercé un important effet d'abaissement de la pression intraoculaire au mois 6 (réduction de 7 à 8 mm Hg) par rapport au départ, comparativement au latanoprost à 0,005 % administré une fois par jour (réduction de 7 à 9 mm Hg) (N = 264). L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost s'est maintenu lors de la phase de prolongation de l'étude (durée maximale de 24 mois). Toutefois, le tafluprost n'a pas satisfait au critère préétabli de non-infériorité par rapport au latanoprost.

Tableau 6 – Pression intraoculaire selon la visite et l’heure (protocole 74458)

Visite		Tafluprost à 0,0015 %			Maléate de timolol à 0,5 %		
		Variation moyenne (É.-T.)			Variation moyenne (É.-T.)		
		N ^a	mmHg	(% de variation) ^b	N ^a	mmHg	(% de variation) ^b
Visite initiale	8 h	264	25,8 (2,9)	--	264	25,3 (2,9)	--
	12 h	264	24,5 (3,4)	--	264	24,2 (3,0)	--
	16 h	263	23,6 (3,7)	--	264	23,1 (3,5)	--
	20 h	264	23,2 (3,7)	--	264	22,8 (3,6)	--
Semaine 2	8 h	264	17,7 (3,3)	-8,1 (-31,4)	264	16,7 (3,2)	-8,6 (-33,7)
Semaine 6	8 h	263	17,8 (3,4)	-8,0 (-30,8)	260	16,6 (3,0)	-8,7 (-34,0)
Mois 3	8 h	254	17,6 (3,3)	-8,3 (-31,8)	256	16,2 (2,9)	-9,1 (-35,7)
	12 h	252	17,1 (3,1)	-7,3 (-29,5)	256	15,8 (2,9)	-8,4 (-34,3)
	16 h	250	16,7 (3,0)	-6,9 (-28,4)	254	15,9 (2,8)	-7,2 (-30,5)
	20 h	252	16,8 (2,9)	-6,3 (-26,3)	255	15,8 (2,8)	-7,0 (-29,8)
Mois 6	8 h	244	17,8 (3,5)	-8,1 (-31,0)	251	16,1 (3,0)	-9,2 (-35,9)
	12 h	242	17,3 (3,2)	-7,1 (-28,6)	251	15,7 (2,9)	-8,5 (-34,3)
	16 h	243	17,0 (3,1)	-6,7 (-27,5)	248	15,6 (2,9)	-7,5 (-31,8)
	20 h	243	16,8 (3,1)	-6,3 (-26,5)	248	15,8 (2,7)	-7,1 (-30,0)
Mois 9	8 h	242	18,0 (3,6)	-7,8 (-30,0)	250	16,4 (2,9)	-8,9 (-34,8)
Mois 12	8 h	227	18,1 (3,7)	-7,6 (-29,4)	247	16,3 (3,0)	-9,0 (-35,1)
	12 h	224	17,3 (3,4)	-7,0 (-28,3)	246	15,9 (3,0)	-8,3 (-33,7)
	16 h	222	17,2 (3,4)	-6,2 (-25,7)	244	15,7 (3,0)	-7,3 (-30,8)
	20 h	220	17,2 (3,4)	-5,8 (-24,2)	243	16,0 (3,3)	-6,7 (-28,5)
Mois 15	8 h	192	17,4 (3,5)	-8,2 (-31,8)	224	15,8 (2,7)	-9,4 (-36,9)
Mois 18	8 h	188	17,2 (3,4)	-8,4 (-32,7)	220	15,9 (3,2)	-9,3 (-36,4)
	12 h	186	16,6 (3,1)	-7,5 (-30,5)	218	15,9 (3,0)	-8,2 (-33,4)
	16 h	185	16,5 (3,1)	-6,9 (-28,8)	219	15,6 (3,0)	-7,3 (-31,0)
	20 h	184	16,5 (3,1)	-6,4 (-27,0)	218	15,7 (3,1)	-6,8 (-29,2)
Mois 24	8 h	185	17,6 (4,0)	-8,0 (-31,3)	217	16,1 (2,9)	-9,0 (-35,4)
	12 h	186	16,9 (3,7)	-7,2 (-29,4)	216	15,8 (2,9)	-8,2 (-33,6)
	16 h	183	16,8 (3,4)	-6,6 (-27,4)	216	15,9 (2,9)	-7,0 (-29,7)
	20 h	181	16,7 (3,4)	-6,3 (-26,5)	212	15,8 (2,9)	-6,6 (-28,5)

a. N = nombre de patients inclus dans l’analyse à la visite et à l’heure correspondantes.

b. Variation absolue moyenne (mm Hg) et pourcentage de variation (%) par rapport aux valeurs initiales.

Détails de l’analyse : Population en intention de traiter; analyse de covariance avec mesures répétées; le pire œil.

Lors d’une deuxième étude clinique multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par témoin actif, en groupes parallèles et d’une durée de 6 mois menée aux États-Unis (intervalle de la pression intraoculaire initiale de 22 à 34 mm Hg), le tafluprost à 0,0015 % administré une fois par jour (N = 267) et le timolol à 0,5 % administré deux fois par jour (N = 191) ont chacun abaissé la pression intraoculaire au mois 6 (réduction de 5 à 7 mm Hg) par

rapport au départ. L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost s'est maintenu lors de la phase de prolongation de cette étude (durée maximale de 12 mois), et était non inférieur à celui du timolol à toutes les visites et à toutes les heures.

Tableau 7 – Pression intraoculaire selon la visite et l'heure (protocole 15-003)

Visite	Heure de la journée	Tafluprost à 0,0015 %			Maléate de timolol à 0,5 %		
		N ^a	Variation moyenne (É.-T.) mmHg	(% de variation) ^b	N ^a	Variation moyenne (É.-T.) mmHg	(% de variation) ^b
Visite initiale	8 h	265	25,6 (3,1)	--	187	25,6 (3,2)	--
	10 h	265	23,5 (3,6)	--	187	23,8 (3,8)	--
Semaine 2	8 h	265	18,6 (3,3)	-7,0 (-26,8)	187	19,1 (3,4)	-6,5 (-25,0)
	10 h	77	17,4 (3,0)	-6,1 (-24,8)	62	17,7 (2,9)	-5,9 (-23,9)
Semaine 6	8 h	260	18,6 (3,2)	-7,1 (-27,2)	185	18,6 (3,5)	-6,9 (-26,8)
	10 h	141	17,3 (3,2)	-5,7 (-24,0)	105	17,5 (3,1)	-6,0 (-24,5)
Mois 3	8 h	257	19,0 (3,4)	-6,7 (-25,8)	180	19,3 (3,9)	-6,3 (-24,4)
	10 h	257	17,8 (3,2)	-5,7 (-23,7)	179	17,9 (3,5)	-5,9 (-24,1)
Mois 6	8 h	251	19,0 (3,4)	-6,6 (-25,4)	171	19,0 (3,7)	-6,5 (-25,2)
	10 h	251	17,9 (3,3)	-5,5 (-22,9)	172	18,0 (3,4)	-5,6 (-23,1)
Mois 9	8 h	247	18,4 (3,3)	-7,2 (-27,8)	165	18,9 (3,3)	-6,5 (-25,3)
	10 h	246	17,7 (3,2)	-5,8 (-24,0)	165	18,0 (3,3)	-5,5 (-22,6)
Mois 12	8 h	240	18,9 (3,5)	-6,7 (-25,7)	162	18,5 (3,1)	-6,8 (-26,7)
	10 h	239	17,8 (3,4)	-5,6 (-23,0)	159	17,8 (3,3)	-5,5 (-22,7)

a. N = nombre de patients inclus dans l'analyse à la visite et à l'heure correspondantes.

b. Variation absolue moyenne (mm Hg) et pourcentage de variation (%) par rapport aux valeurs initiales.

Détails de l'analyse : Population en intention de traiter; analyse de covariance avec mesures répétées; le pire œil.

Sans préservateur par rapport à avec préservateur

Lors d'une petite étude multinationale croisée, randomisée, à l'insu de l'investigateur et d'une durée de 4 semaines (intervalle de la pression intraoculaire initiale de 22 à 34 mm Hg), l'effet d'abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost à 0,0015 % administré une fois par jour a été comparé à celui de la préparation contenant un préservateur (N = 43). Les patients ont été traités par permutation au moyen d'une préparation sans préservateur pendant 4 semaines et d'une préparation contenant un préservateur pendant 4 semaines, avec une période de sevrage intermédiaire. Comparativement aux valeurs initiales, les préparations de tafluprost contenant un préservateur et celles sans préservateur ont exercé un effet d'abaissement de la pression intraoculaire similaire de 5 à 6 mm Hg à la semaine 4. Les deux types de préparations étaient généralement bien tolérés.

Tableau 8 – Pression intraoculaire selon la visite et l’heure (protocole 77550)

Visite	Heure de la journée	Préparation de tafluprost avec préservateur			Préparation de tafluprost sans préservateur		
		N ^a	Variation moyenne (É.-T.)		N ^a	Variation moyenne (É.-T.)	
			mmHg	(% de variation) ^b		mmHg	(% de variation) ^b
Visite initiale	8 h	42	22,6 (3,0)	--	43	23,0 (3,2)	--
	12 h	42	20,9 (2,8)	--	43	21,8 (2,7)	--
	16 h	42	21,7 (3,2)	--	43	21,5 (2,5)	--
	20 h	42	21,8 (3,0)	--	43	21,8 (2,6)	--
Semaine 1	8 h	42	16,4 (2,1)	-6,1 (-26,2)	43	16,2 (2,7)	-6,8 (-28,9)
	12 h	42	15,8 (1,6)	-5,1 (-23,3)	43	15,7 (1,9)	-6,1 (-27,3)
	16 h	42	16,2 (1,7)	-5,5 (-23,4)	43	15,8 (2,0)	-5,7 (-25,8)
	20 h	42	16,3 (2,2)	-5,5 (-24,8)	43	16,2 (2,1)	-5,7 (-25,2)
Semaine 4	8 h	42	16,4 (2,4)	-6,2 (-26,6)	43	16,8 (3,0)	-6,2 (-26,6)
	12 h	42	16,3 (2,5)	-4,6 (-21,0)	43	16,7 (2,5)	-5,1 (-23,1)
	16 h	42	16,6 (2,4)	-5,1 (-22,3)	43	16,7 (2,5)	-4,8 (-21,6)
	20 h	42	17,2 (1,9)	-4,6 (-19,9)	43	17,0 (2,4)	-4,8 (-21,3)

a. N = nombre de patients inclus dans l’analyse à la visite et à l’heure correspondantes.

b. Variation absolue moyenne (mm Hg) et pourcentage de variation (%) par rapport aux valeurs initiales.

Détails de l’analyse : Population en intention de traiter; analyse de covariance avec mesures répétées; le pire œil.

Étude ouverte, croisée et sans préservateur (protocole 77552)

La tolérabilité et l’effet d’abaissement de la pression intraoculaire du tafluprost sans préservateur ont été examinés lors d’une étude ouverte de phase IIIb, à laquelle ont participé 158 patients présentant des signes ou des symptômes à la surface oculaire pendant un traitement par le latanoprost à 0,005 %. Le tafluprost à 0,0015 % sans préservateur a maintenu la pression intraoculaire au même niveau après 12 semaines de traitement tout comme le latanoprost au départ. Après le passage au tafluprost, le nombre de patients qui ont obtenu des résultats anormaux au test de Schirmer a été significativement réduit, et le temps de rupture du film lacrymal a été significativement amélioré. On a également constaté une réduction du nombre de patients ayant des cellules conjonctivales anormales d’après l’expression de HLA-DR et MUC5AC. Les patients présentaient moins de signes ou symptômes oculaires lorsqu’ils prenaient du tafluprost sans préservateur, comparativement à ceux sous latanoprost.

Tableau 9 – Pression intraoculaire moyenne des yeux traités pendant l’étude

	Au départ (N = 158) Moyenne (É.-T.)	2 semaines (N = 157) Moyenne (É.-T.)	6 semaines (N = 156) Moyenne (É.-T.)	12 semaines (N = 155) Moyenne (É.-T.)
Pression Intraoculaire (mmHg)	16,77 (2,52)	16,23 (2,42)	16,36 (2,52)	16,44 (2,69)

Tableau 10 – Sécrétion lacrymale/test de Schirmer au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

	Au départ (N = 158) Moyenne (É.-T.)	Semaine 6 (N = 156) Moyenne (É.-T.)	Semaine 12 (N = 155) Moyenne (É.-T.)
Sécrétion lacrymale/test de Schirmer (mm)	9,6 (8,17)	10,9 (9,54)	10,5 (8,97)

Tableau 11 – Temps de rupture du film lacrymal (tBUT) au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

	Au départ (N = 158) Moyenne (É.-T.)	Semaine 6 (N = 156) Moyenne (É.-T.)	Semaine 12 (N = 155) Moyenne (É.-T.)
Temps de rupture du film lacrymal (secondes)	4,5 (2,49)	6,7 (4,31)	7,8 (4,86)

Tableau 12 – Nombre (pourcentage) de patients ayant des taux anormaux de cellules épithéliales HLA-DR positives au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

	Taux anormaux ^a au départ (N = 152)	Taux anormaux ^a à 6 semaines (N = 151)	Taux anormaux ^a à 12 semaines (N = 152)
Cellules épithéliales HLA-DR positives	100 (65,8 %)	68 (45,0 %)	87 (57,2 %)

a. ≥ 40 % des cellules HLA-DR positives.

Tableau 13 – Nombre (pourcentage) de patients ayant des taux anormaux de cellules calciformes exprimant MUC5AC au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

	Taux anormaux ^a au départ (N = 142)	Taux anormaux ^a à 6 semaines (N = 146)	Taux anormaux ^a à 12 semaines (N = 150)
Cellules calciformes exprimant MUC5AC	99 (69,7 %)	75 (51,4 %)	77 (51,3 %)

a. < 7 % des cellules positives au marqueur mucine, lié aux cellules exprimant MUC5AC.

Tableau 14 – Nombre (pourcentage) de patients présentant des signes oculaires anormaux au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

Signe oculaire (le pire œil)	Signes oculaires anormaux ^a au départ (N = 158)	Signes oculaires anormaux ^a à 6 semaines (N = 156)	Signes oculaires anormaux ^a à 12 semaines (N = 155)
Temps de rupture du film lacrymal (tBUT)	150 (94,9 %)	120 (76,9 %)	111 (71,6 %)
Coloration de la cornée à la fluorescéine	129 (81,6 %)	82 (52,6 %)	63 (40,6 %)

Coloration de la conjonctive à la fluorescéine	133 (84,2 %)	84 (53,8 %)	67 (43,2 %)
Blépharite	95 (60,1 %)	66 (42,3 %)	63 (40,6 %)
Rougeur conjonctivale/hyperémie	133 (84,2 %)	108 (69,2 %)	93 (60,0 %)
Sécrétion lacrymale/test de Schirmer	113 (71,5 %)	96 (61,5 %) ^b	92 (59,4 %) ^b

a. tBUT < 10 secondes; au moins une coloration de la cornée de grade I; au moins une coloration mixte de la conjonctive (nasale et temporale) de grade II; au moins une blépharite légère; au moins une rougeur conjonctivale légère; valeur du test de Schirmer : 10 mm ou moins.

b. $p = 0,014$ à 6 semaines et $p = 0,003$ à 12 semaines pour la sécrétion lacrymale (selon le test de McNemar pour des variations par rapport à la valeur initiale, en proportion). Pour tous les autres signes lors des deux visites, les valeurs p étaient < 0,001.

Tableau 15 – Nombre (pourcentage) de patients présentant des symptômes oculaires anormaux au départ, à la semaine 6 et à la semaine 12

Symptôme oculaire	Symptômes oculaires anormaux ^a au départ (N = 158)	Symptômes oculaires anormaux ^a à 6 semaines (N = 156)	Symptômes oculaires anormaux ^a à 12 semaines (N = 155)
Irritation/brûlure/picotement	89 (56,3 %)	48 (30,8 %)	44 (28,4 %)
Sensation de corps étranger dans l'œil	78 (49,4 %)	45 (28,8 %)	42 (27,1 %)
Larmoiement	87 (55,1 %)	40 (25,6 %)	42 (27,1 %)
Démangeaisons	74 (46,8 %)	40 (25,6 %)	41 (26,5 %)
Sensation de sécheresse oculaire	102 (64,6 %)	55 (35,3 %)	61 (39,4 %)

a. Au moins de gravité légère.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie chez l'animal

Lorsque des lapins ont été traités pendant quatre semaines avec un collyre de tafluprost à 0,0015 % une fois par jour, l'irrigation sanguine de la tête du nerf optique a beaucoup augmenté comparativement à l'irrigation au départ, selon les mesures obtenues au moyen de la fluxmétrie par granularité laser les jours 14 et 28.

Toxicité chronique

Comme c'est le cas pour les autres agonistes de la prostaglandine F₂, l'administration oculaire topique de doses répétées de tafluprost à des singes a entraîné des effets irréversibles sur la pigmentation de l'iris et un élargissement réversible de la fente palpébrale.

Carcinogénicité

Le tafluprost ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée pendant 24 mois à des doses maximales de 30 mcg/kg/jour chez des rats, et pendant 18 mois à des doses maximales de 100 mcg/kg/jour chez des souris (plus de 1 600 et 1 300 fois, respectivement, l'exposition clinique maximale d'après l'ASC).

Mutagenèse

Le tafluprost ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène lors d'une série d'études de toxicologie génétique, notamment un test *in vitro* de mutagénicité microbienne, un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois et un test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris.

Reproduction

Chez les rats, aucun effet indésirable sur la capacité d'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé après l'administration intraveineuse de tafluprost à une exposition systémique supérieure à 14 000 fois l'exposition clinique maximale d'après la C_{max} , ou supérieure à 3 600 fois d'après l'ASC.

Développement

Lors d'études sur le développement embryo-fœtal menées chez des rates et des lapines, le tafluprost administré par voie intraveineuse a fait augmenter les pertes post-implantation chez les rates et les lapines, et a fait diminuer le poids corporel des fœtus chez les rates. Le tafluprost a aussi entraîné une incidence accrue d'anomalies squelettiques vertébrales chez les rates, et une incidence accrue de malformations au niveau du crâne, du cerveau et de la colonne vertébrale chez les lapines. Chez les rates, il n'y a eu aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal à une dose de 3 mcg/kg/jour; cette dose correspondait à des concentrations plasmatiques maternelles d'acide de tafluprost qui étaient 343 fois l'exposition clinique maximale d'après la C_{max} . Chez les lapines, des effets ont été observés à une dose de 0,03 mcg/kg/jour de tafluprost; cette dose correspondait à des concentrations plasmatiques maternelles d'acide de tafluprost (pendant la période critique du développement) qui étaient 5,3 fois plus élevées que l'exposition clinique d'après la C_{max} . À la dose sans effet (0,01 mcg/kg/jour) chez les lapines, les concentrations plasmatiques maternelles d'acide de tafluprost étaient en dessous de la limite inférieure de quantification (20 pg/mL).

Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez les rates, on a observé une mortalité accrue chez les nouveau-nés, une diminution des poids corporels et un retard dans le déploiement du pavillon de l'oreille chez la progéniture des animaux traités à des doses de tafluprost supérieures à 20 fois la dose clinique. La concentration sans effet indésirable observé était à une dose intraveineuse de 0,3 mcg/kg/jour de tafluprost, qui était supérieure à 3 fois la dose clinique maximale recommandée selon la surface corporelle.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrSAFLUTAN^{MC}
collyre de tafluprost, 15 mcg/mL
(sans préservateur)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SAFLUTAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SAFLUTAN**.

Pourquoi SAFLUTAN est-il utilisé?

SAFLUTAN réduit la pression intraoculaire chez les personnes souffrant de maladies comme le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire.

SAFLUTAN accroît l'excrétion du liquide intraoculaire en dehors de l'œil, ce qui réduit la pression oculaire.

Comment SAFLUTAN agit-il?

SAFLUTAN appartient à un groupe de médicaments appelés « analogues de prostaglandine ». SAFLUTAN accroît l'excrétion du liquide intraoculaire en dehors de l'œil, ce qui aide à réduire la pression oculaire.

Quels sont les ingrédients de SAFLUTAN?

Ingrédients médicinaux : tafluprost

Ingrédients non médicinaux : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, EDTA de disodium, glycérol et polysorbate 80. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH.

SAFLUTAN ne contient pas de préservateur. Du chlorure de benzalkonium n'y est donc pas ajouté comme préservateur.

SAFLUTAN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

SAFLUTAN est un liquide (une solution) clair et incolore, offert dans des ampoules en plastique à dose unique. Chaque ampoule contient 0,3 mL de solution (4,5 mcg de tafluprost). Une boîte de SAFLUTAN contient trois sachets en aluminium; chaque sachet contient dix ampoules à dose unique.

Ne prenez pas SAFLUTAN si :

Vous êtes allergique à l'un de ses composants (voir Quels sont les ingrédients de SAFLUTAN?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SAFLUTAN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes médicaux. Cela comprend toute autre maladie des yeux;
- si vous avez des allergies;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- si vous êtes en âge de procréer. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par SAFLUTAN;
- si vous avez ou avez eu des troubles hépatiques;
- si vous avez ou avez eu des troubles rénaux;
- si vous avez ou avez eu des problèmes pulmonaires, y compris l'asthme.

Autres mises en garde à connaître :

Pendant le traitement par SAFLUTAN, les effets secondaires suivants peuvent se manifester; certains d'entre eux peuvent être permanents. Ces effets peuvent survenir lentement et vous pouvez ne les remarquer qu'après plusieurs mois. L'utilisation de SAFLUTAN peut :

- accroître la longueur, l'épaisseur et/ou le nombre de vos cils ou en intensifier la couleur, et entraîner une croissance inhabituelle des poils sur vos paupières;
- rendre plus foncée la peau autour des yeux. Essuyer tout excédent de solution sur la peau. Cette précaution réduira le risque que votre peau devienne plus foncée;
- modifier la couleur de votre iris (la partie colorée de votre œil). Si SAFLUTAN est administré dans un seul œil, la couleur de ce dernier peut changer et être différente de la couleur de l'autre œil. Cette modification de couleur peut être permanente.

Vous pourriez remarquer, immédiatement après l'administration de SAFLUTAN dans votre œil, que votre vision se brouille pendant un certain temps. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machinerie jusqu'à ce que votre vision soit nette.

L'utilisation de SAFLUTAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

SAFLUTAN n'a pas fait l'objet d'études sur les interactions médicamenteuses. Avisez votre médecin de tous les médicaments, y compris d'autres gouttes pour les yeux, que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

Comment prendre SAFLUTAN :

- Utilisez toujours SAFLUTAN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes quant au mode d'emploi de SAFLUTAN.
- Retirez les verres de contact avant d'administrer SAFLUTAN. Attendez 15 minutes après l'utilisation de SAFLUTAN pour les replacer.

S'il s'agit d'un nouveau sachet :

N'utilisez pas les ampoules à dose unique si le sachet est endommagé ou ouvert. Ouvrez le sachet en suivant la ligne en pointillé. Notez la date à laquelle le sachet a été ouvert dans l'espace prévu sur le sachet.

Lors de chaque utilisation de SAFLUTAN :

Étape 1 Lavez-vous les mains.

Étape 2 Retirez la languette d'ampoules du sachet.

Étape 3 Détachez une ampoule à dose unique de la languette.

Étape 4 Remettez la languette dans le sachet et pliez-en le bord pour le fermer.

Étape 5 Assurez-vous que la solution se trouve dans la partie inférieure de l'ampoule à dose unique.



Figure A

Étape 6 Tournez le capuchon pour ouvrir l'ampoule.



Figure B

Étape 7 Penchez la tête vers l'arrière. Si vous ne pouvez pas pencher la tête, allongez-vous.

Étape 8 Placez l'embout de l'ampoule près de votre œil. Veillez à ce que l'embout de l'ampoule n'entre pas en contact avec l'œil même.



Figure C

Étape 9 Tirez la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut.

Étape 10 Appuyez délicatement sur l'ampoule et laissez tomber une goutte dans l'espace entre la paupière inférieure et l'œil.



Figure D

Étape 11 Fermez votre œil. Avec un doigt, appuyez sur le coin intérieur de l'œil pendant environ une minute. Cette façon de procéder empêchera la goutte ophtalmique de s'écouler par le canal lacrymal.



Figure E

Étape 12 Essayez tout excédent de solution sur la peau autour de l'œil à l'aide d'un mouchoir.

Si une goutte tombe à côté de votre œil, essayez de nouveau.

Si votre médecin vous a dit d'administrer des gouttes dans vos deux yeux, répétez les étapes 7 à 12 pour l'autre œil.

Chaque ampoule de SAFLUTAN renferme suffisamment de solution pour les deux yeux. Utilisez immédiatement la solution après l'ouverture de l'ampoule. **Jetez l'ampoule ouverte et le reste de la solution immédiatement après utilisation.**

Dose habituelle :

La posologie est de une goutte de SAFLUTAN administrée dans un œil ou dans les deux yeux, une fois par jour le soir. SAFLUTAN ne doit être administré dans les deux yeux que si votre médecin vous l'a prescrit. Jetez l'ampoule à dose unique immédiatement après son utilisation.

N'instillez pas plus de gouttes ou n'utilisez pas plus souvent que votre médecin ne l'a prescrit. Un tel usage inadéquat de SAFLUTAN pourrait diminuer son efficacité.

Si vous utilisez d'autres gouttes ophtalmiques, espacez l'administration de SAFLUTAN et de l'autre médicament d'au moins cinq minutes.

Ne cessez pas le traitement par SAFLUTAN sans en avoir discuté d'abord avec votre médecin. Si vous cessez d'utiliser SAFLUTAN, la pression intraoculaire augmentera de nouveau, ce qui peut entraîner une lésion oculaire permanente.

Surdosage :

Si vous utilisez une plus grande quantité de SAFLUTAN que la dose prescrite, ne cessez pas de prendre le médicament, mais communiquez avec votre médecin.

SAFLUTAN doit être utilisé comme gouttes ophtalmiques et ne doit pas être ingéré. En cas d'ingestion accidentelle du médicament, veuillez consulter un médecin.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de SAFLUTAN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (comme un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'administrer SAFLUTAN comme l'a prescrit votre médecin. Si vous oubliez une dose de SAFLUTAN, administrez une seule goutte dès que vous vous apercevez de votre oubli. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SAFLUTAN?

En prenant SAFLUTAN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- rougeur oculaire;
- démangeaison oculaire;
- douleur oculaire;
- yeux fatigués;
- sensation de brûlure ou picotements au niveau des yeux;
- sécheresse et irritation oculaires;
- sensation de présence d'un corps étranger dans l'œil;
- sensibilité à la lumière;
- modification de la couleur, épaissement ou croissance des cils;
- gonflement de l'œil ou de la paupière;
- paupière rouge ou gonflée, ou démangeaison au niveau de la paupière;
- croissance des poils sur la paupière;
- larmoiement;
- écoulement oculaire;
- vision floue;
- capacité réduite à distinguer les détails;
- changements à la surface de l'œil;
- modification de la couleur de l'iris (peut être permanente). L'iris est la partie colorée de l'œil;
- modification de la couleur de la peau autour de l'œil;
- creux de la paupière plus profond (les yeux semblent enfoncés);
- maux de tête;
- étourdissements;
- sécheresse de la bouche;
- toux ou mal de gorge.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Iritis/uvéite (inflammation de l'iris ou de l'uvée [partie de l'œil]) : douleur et sensibilité à la lumière, possiblement associées à une vision floue)		√	
Cataracte : opacité du cristallin, vision floue, vision obscurcie ou douleur oculaire		√	
Érosion de la cornée (lésion à la couche antérieure de l'œil) : rougeur oculaire, douleur, larmolement, vision floue et sensation de présence d'un corps étranger dans l'œil		√	
Décollement de la rétine (séparation de la partie postérieure de l'œil) : lumières qui clignotent ou points flottants dans le champ de vision, vision floue ou baisse de la vue			√
Aggravation de l'asthme, essoufflement		√	
Choc anaphylactique (réaction allergique) : éruption cutanée, urticaire, enflure de la bouche, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer, peau bleutée, choc, perte de conscience, tension artérielle basse			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement par SAFLUTAN.

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez les sachets en aluminium non ouverts de SAFLUTAN au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- N'ouvrez le sachet qu'au moment d'administrer les gouttes ophtalmiques.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Après avoir ouvert le sachet :

- Conservez les ampoules à dose unique dans le sachet en aluminium d'origine.
- Ne conservez pas à une température supérieure à 25 °C.
- Jetez les ampoules à dose unique inutilisées 28 jours après la date de la première ouverture du sachet en aluminium.
- Jetez toute ampoule ouverte et le reste de la solution immédiatement après utilisation.

N'utilisez pas ce médicament après la date limite d'utilisation indiquée sur l'ampoule à dose unique, sur le sachet et sur la boîte (après « Exp »). La date limite d'utilisation correspond à la dernière journée du mois indiqué.

Pour en savoir davantage au sujet de SAFLUTAN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (<http://www.purdue.ca>), ou en téléphonant au 1-800-837-4501.

Le présent dépliant a été rédigé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 29 juillet 2020

SAFLUTAN^{MC} est une marque de commerce de Purdue Pharma.