Corporació de Salut del Maresme i la Selva

INFORME TÈCNICO DE EVALUACIÓN DE TAFLUPROST

COMISIÓN DE FARMÁCIA Y TERAPEUTICA

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÀRMACO I AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tafluprost.
Autores: Xavier Masvidal Roquet-Jalmar-Mª Ángeles Parada. Revisor: Eva Martínez.
Tipo de Informe: Original.
Conflicto intereses: Ninguno

2.DATOS DE SOLICITUD

La incorporación del fármaco ha sido solicitada por el Dr. XXX del Servicio de Oftalmologia, para su inclusión en Guía de Prescripción Externa con fecha 17 de octubre 2009.

Solicita el fármaco para las siguientes indicaciones:

- Hipertensión ocular (HTO).
- Glaucoma.

Motivo de solicitud:

- Forma farmacéutica en monodosis.
- Administración en pacientes con problemas o intolerancia a los conservantes presentes en colirios (generalmente Cloruro de Benzalconio).

3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO[1]

Nombre comercial	SAFLUTAN® 0.015% Colirio 30 Monodosis 0.3ML	
Principio activo	Tafluprost	
Grupo farmacoterapéutico /Código ATC	Análogos de Prostaglandinas, preparados antiglaucoma y mióticos. Código ATC: S01EE05	
Laboratorio	MERCK SHARP DOHME	
Presentación	Colirio en solución, envases unidosis 0.3ml (colirio). Solución transparente e incolora.	
Vía administración	Oftálmica	
Condiciones de dispensación	Receta medica, incluido en la oferta del SNS	
PVP	**Presentación**	**Precio/envase**
	0.015% Colirio 30 Monodosis 0.3ml	28.99€

4. AREA FARMACOLÓGICA [1,2]

4.1 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. Los estudios farmacodinámicos realizados en monos indican que tafluprost reduce la presión intraocular al aumentar el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso.

4.2 Indicaciones terapeuticas

Tafluprost fue aprobado en Setiembre del 2008 por agencia española del medicamento (Agemed) para el tratamiento de pacientes que presentan los siguientes tipos de glaucoma:

- Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.
- Reducción de la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular.

Tafluprost en **monoterapia** en pacientes:

1. Que pueden beneficiarse de la utilización de colirios sin conservantes.
2. Que responden insuficientemente al tratamiento de primera línea.
3. Intolerantes o con contraindicaciones al tratamiento de primera línea.

Como **tratamiento adyuvante** de los β-bloqueantes.

4.3 Posología

ADULTOS

La dosis recomendada es una gota de Tafluprost en el saco conjuntival del ojo o los ojos afectados, una vez al día, por la noche.

La dosis no debe exceder de una vez al día, ya que una administración más frecuente puede disminuir el efecto reductor de la presión intraocular. Para un solo uso, un envase es suficiente para tratar los dos ojos. La solución no utilizada debe ser desechada inmediatamente después de su uso.

PERSONAS DE EDAD AVANZADA

No es necesario modificar la posología en pacientes de edad avanzada.

NIÑOS Y ADOLESCENTES

Tafluprost no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

CONDICIONES ESPECIALES: USO EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

Tafluprost no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática y, por tanto, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

4.4 Forma de administración

Administración por vía oftálmica.

Con el fin de reducir el riesgo de oscurecimiento de la piel de los párpados, los pacientes deben eliminar el exceso de solución de la piel. Al igual que con otros colirios, se recomienda la oclusión naso-lagrimal o cerrar con cuidado el párpado después de la administración.

Cuando se utilice más de un medicamento oftálmico tópico, debe administrarse con un intervalo de separación de al menos 5 minutos.

Se recomienda administrar el tafluprost por la noche, cuando se alcanza un efecto óptimo.

4.5 Farmacocinética

Distribución

- 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 Cmáx (26,2 y 26,6 pg/ml) y del AUC0-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 estudios en 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.

Metabolismo

- 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-tetranortafluprost, 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.

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA[3]

Fuentes primaria:

Sutton A, Gouws P, Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. Int J of Clinical Pharmacology and Terapeutics, Vol. 46 – 2008 (400-406)

Nº Pacientes: 16 (tan solo 14 finalizaron el estudio)
Tipo de estudio: Estudio fase I, doble enmascarado
Objetivo: comparar la seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de cuatro concentraciones diferentes de tafluprost
Duración: 4 semanas
Brazos de tratamiento:
Brazo 1 Cada paciente recibirá en un ojo de forma seriada las concentraciones de Tafluprost 0.0001%, 0.0005%, 0.0025% y 0.005% respectivamente cada 12 horas durante 2 días entre entre el cambio de concentración habrá un período de lavado de 5 días.
Brazo 2 : Vehículo (Placebo) cada 12 horas de forma interrumpida en el ojo no seleccionado para tratamiento activo.
Criterios de inclusión: Varones sanos entre 20 y 45 años que no presenten ninguna alteración ocular, buen estado de salud general, se realiza un examen físico 15 días antes del reclutamiento y un ECG 30 días antes del inicio del estudio.
Criterios de exclusión: pacientes que hayan tomado medicación tanto a nivel sistémico como oftálmico durante la semana anterior al inicio del estudio. No se permite el uso de lentes de contacto desde una semana antes al inicio del estudio. No se permite fumar desde las 6h antes al inicio del estudio.
Resultados:
La seguridad ocular fue evaluada en cada periodo de tratamiento usando las siguientes medidas: se examino el enrojecimiento (se utilizo una escala para calcular la intensidad: de 0 "Nada" a 3 "Severo"), examen de folículos y pupilas. También se evaluó la agudeza visual, biomicroscopia y la turbidez del humor acuoso (método láser flare-cell meter) a las 4 y 24h después de la administración de tafluprost.
No se produjo ningún efecto adverso de importancia, el más común fue la hiperemia ocular donde se observó una relación dosis dependiente.
El estudio farmacodinámico fue evaluado mediante un análisis de varianza (ANOVA) utilizando como factor las diferentes dosis para comparar la reducción de la PIO en relación con placebo.
Las distintas muestras apareadas de este estudio se utilizaron t Student para evaluar el cambio desde el inicio del estudio respecto cada punto de cada uno de las cuatro presentaciones. La t Student fue utilizada para comparar las diferencias entre el inicio respecto a las 24h del segundo día de tratamiento. En todo momento se considero un valor de $p \leq 0.05$ significativo.
El efecto máximo se obtuvo a las 12 horas del segundo día de tratamiento de cada periodo. Se observó una diferencia significativa entre las dosis de 0.0005%, 0.0025% y 0.005% de tafluprost comparado con placebo y en el análisis comparativo entre tafluprost 0.0001% respecto tafluprost 0.0025% y 0.005%. Ambas comparaciones se realizaron mediante el test ANOVA.
De los dos pacientes que abandonaron el estudio, las causas del primero fueron por incumplimiento del protocolo del estudio y el segundo fue por causas ajenas al estudio.

Parámetros de eficacia	**Inicio PIO mmHg**	**Día 1 PIO mmHg**		**Día 2 PIO mmHg**	
Periodos de tratamiento		12 horas	24 horas	12 horas	24 horas
Tafluprost 0.0001%:					
Ojo activo	13.2	10.4	12.6	10.4	11.8
Placebo	13.4	11.6	12.7	12.0	12.9
Diferencia* (valor de p)	-	-1.1 (NS)	-0.1 (NS)	-1.6 (0.025)	-1.1 (NS)
Tafluprost 0.0005%:					
Ojo activo	13.1	8.4	10.9	9.5	10.7
Placebo	13.1	10.3	12.3	11.9	12.9
Diferencia (valor de p)	-	-1.90(<0.001)	-1.4(<0.001)	-2.4(<0.001)	-2.1(<0.001)
Tafluprost 0.0025%:					
Ojo activo	12.8	7.3	9.7	7.7	8.2
Placebo	12.5	10.9	13.2	12.0	13.6
Diferencia (valor de p)	0.3	-3.6(<0.001)	-3.5(<0.001)	-4.3(<0.001)	-5.4(<0.001)
Tafluprost 0.005%:					
Ojo activo	13.5	7.6	9.9	8.9	9.4
Placebo	13.7	11.9	14.1	12.5	14.0
Diferencia (valor de p)	-	-4.3(<0.001)	-4.2(<0.001)	-3.6(<0.001)	-4.6(<0.001)

*diferencia de PIO entre el ojo activo – ojo placebo dentro del mismo grupo de tratamiento

Efectos adversos	**Periodo 1 (n=16)**		**Periodo 2 (n=15)**		**Periodo 3 (n=15)**		**Periodo 4 (n=15)**	
	Tafluprost 0.0001%	Placebo	Tafluprost 0.0005%	Placebo	Tafluprost 0.0025%	Placebo	Tafluprost 0.005%	Placebo
Hiperemia ocular	0	0	1	0	3	0	5	0
Sensación de cuerpo extraño	1	1	1	0	1	0	1	0
Irritación en el ojo	1	1	1	0	1	0	1	0
Dolor de ojo	0	0	1	0	1	0	1	0
Fotofobia	0	0	0	0	1	0	2	0
Cansancio de ojos	1	0	0	0	0	0	0	0
Visión borrosa	0	0	1	1	1	0	0	0
Otros E.A. oculares	2	1	2	1	3	0	6	0

Enrojecimiento conjuntival en ojos tratados con tafluprost	**Periodo 1 (n=8)**	**Periodo 2 (n=8)**	**Periodo 3 (n=7)**	**Periodo 4 (n=6)**
	Tafluprost 0.0001%	Tafluprost 0.0005%	Tafluprost 0.0025%	Tafluprost 0.005%
Nada	0	0	0	0
Leve	7	6	0	0
Moderado	1	2	5	1
Severo	0	0	2	5

Evgeny E, Auli R. Adjuntive use of Tafluprost with Timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. Eur J Ophthalmol 2009; 19: 214-22

Nº Pacientes: 185 (96 brazo 1 *vs* 89 brazo 2)
Tipo de estudio: Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascaramiento mediante grupos paralelos.
Objetivo: investigar la eficacia y seguridad de tafluprost en terapia combinada con timolol en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular no controlados previamente con Timolol.
Duración: 12 semanas
Brazos de tratamiento:
Brazo 1: Tafluprost 0.0015% una vez al día más timolol 0.5% dos veces al día durante 6 semanas.
Brazo 2: Vehiculo(Placebo) una vez al día más timolol 0.5% dos veces al día durante 6 semanas
Periodo extensión: A partir de las 6 semanas ambos grupos recibirán Tafluprost 0.0015% un vez al día más timolol 0.5% dos veces al día durante 6 semanas más hasta concluir el estudio.
Criterios de inclusión: Pacientes que no haya recibido nunca análogos de la prostaglandinas (naïve) con glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario o hipertensión ocular. Pacientes que fueron evaluados la PIO (8:00,10:00 y 16:00) después de 4 semanas de tratamiento con timolol. Estos pacientes han de ser: mayores de 18 años, con PIO entre 22 y 30 mmHg al menos en un ojo y el test Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Visual acuity score de +0.6 logMAR o mejor.
Criterios de exclusión: pacientes embarazadas o con probabilidad de quedarse embarazadas, personas con patologías sistémicas descontroladas (como hipertensión y diabetes) y personas con algún tipo de contraindicación a beta-bloqueantes. También fueron excluidos pacientes con alergia o hipersensibilidad a alguno de los compuestos presentes en el estudio.
Resultados:
Tipo de análisis: ITT
Las variables de eficacia fueron evaluadas usando los resultados mediante análisis con modelos de covarianza (RN-ANCOVA) y varianza (RM-ANOVA). Tafluprost fue comparado con vehiculo usando un intervalo de confianza del 95%.
En la semana 6, el cambio desde la basal en el grupo de tafluprost osciló -5,49 a -5,82 mmHg, y la diferencia global del tratamiento fue -1.49 mmHg (superior al 95% CI, -0,66, p< 0,001, ITT población, RM-modelo ANCOVA).
Se observó una superioridad de tafluprost en comparación con el vehiculo en las semanas 2 y 4 en todos los tiempos de muestra.
En el periodo de extensión (semana 6-12): los pacientes del grupo de tafluprost alcanzaron una mayor reducción de la PIO (entre -6.22 y -6.79 mmHg) a las 12 semanas. Los pacientes del grupo vehiculo, con la administración de tafluprost presentaron una reducción de -2.39 mmHg en todas las mediciones (superior al 95% CI, -1.89; p<0.001, población ITT, modelo RM-ANCOVA). Los pacientes que recibieron vehiculo y posteriormente se les administró tafluprost alcanzaron los mismos niveles de reducción de PIO que los pacientes con tafluprost administrado desde el principio del estudio.
En conclusión, el estudio controlado de tafluprost en terapia combinada con timolol alcanzaron una mayor reducción en comparación con los pacientes con vehiculo y presentaron una buena tolerancia.

Parámetros de eficacia Semanas	Grupo Tafluprost (n=96) PIO mmHg	Grupo Vehiculo (n=89) PIO mmHg
Semana 2:		
08:00	-3.94	-2.63
10:00	-4.44	-2.16
16:00	-3.93	-2.32
Semana 4:		
08:00	-5.25	-3.43
10:00	-5.61	-3.12
16:00	-5.13	-2.80
Semana 6:		
08:00	-5.49	-4.01
10:00	-5.82	-3.99
16:00	-5.53	-4.15
Semana 12:		
08:00	-6.79*	-6.72**
10:00	-6.75*	-6.44**
16:00	-6.22*	-6.12**

*Sujetos del grupo de tafluprost recibieron tafluprost durante todo el estudio (12 semanas).
**Sujetos del grupo vehiculo recibieron tafluprost durante las 6 últimas semanas.

Efectos adversos	Grupo Tafluprost (n=96)				Grupo Vehiculo (n=89)			
	Leve	Moderado	Severo	Total	Leve	Moderado	Severo	Total
Hiperemia conjuntival	10	4	0	**14**	6	2	0	**8**
Conjuntivitis alérgica	0	1	1	**2**	0	0	0	**0**
Ojos secos	2	0	0	**2**	0	0	0	**0**
Eritrema del párpado	2	0	0	**2**	1	0	0	**1**
Irritacion en el ojo	2	1	0	**3**	1	0	0	**1**
Purrito en el ojo	11	2	1	**14**	0	0	0	**0**
Crecimiento de las pestañas	1	0	0	**1**	1	0	0	**1**
Hiperemia ocular	1	2	0	**3**	0	0	0	**0**
Visión borrosa	0	1	1	**2**	0	0	0	**0**
Defecto del campo visual	0	0	0	**0**	1	0	0	**1**
Incremento PIO	0	0	0	**0**	0	1	0	**1**

Sutton A, Gilvarry A, Ropo A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23(4):359-65

Nº Pacientes: 49

Tipo de estudio: Estudio fase I, multicéntrico, enmascarado para las dos presentaciones de tafluprost y placebo (latanoprost administrado en su envase original).

Objetivo: determinar la seguridad, tolerabilidad y la farmacodinámica tafluprost en varones sanos.

Duración: 1 semana

Brazos de tratamiento: los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir uno de los 4 brazos de tratamiento y se administro cada compuesto una vez al día durante 7 días:

Brazo1: Tafluprost 0.0025%
Brazo2: Tafluprost 0.005%
Brazo3: Latanoprost 0.005%
Brazo4: Placebo (vehiculo)

Criterios de inclusión: Varones sanos que no presenten enfermedades oculares importantes. Se determino el estado de salud general de los pacientes mediante exploraciones físicas durante los 15 días previos al inicio del estudio y un ECG durante los 30 días previos. Pacientes han de ser entre 18 y 45 años.

Criterios de exclusión: pacientes no pueden llevar lentes de contacto una semana antes y durante la realización del estudio, no se permitió fumar 6h antes y durante la realización del estudio. Fueron excluidos todos los pacientes que presentaron algún tipo de tratamiento tanto sistémico como oftálmico una semana antes del inicio y pacientes con historia clínica con abuso de alcohol u otro tipo de drogas.

Resultados:

Los efectos adversos fueron registrados a distintas horas durante el estudio y se evaluaron los siguientes parámetros:

Se evaluaron la agudeza visual (no se mostraron diferencias significativas en ninguno de los distintos grupos), la turbidez del humor acuoso mediante láser flare cell meter (en todos los grupos de produjo una reducción leve), examen a fondo del ojo, fotografías del iris y disco óptico y biomocroscopía (no se observo ningún cambio significativo en ninguno de los participantes).

Para el análisis farmacodinámico, se evaluó la reducción de la PIO a distintas horas después de la administración de los diferentes compuestos y se analizaron mediante análisis estadísticos descriptivos:

Se observó una disminución de PIO en los distintos tiempos de estudio para todos los brazos a estudio. La mayor reducción se produjo en el grupo de Tafluprost 0.005% en comparación placebo y también pudo observarse una reducción con los otros 2 grupos a estudio.

En conclusión, tafluprost 0.0025% y tafluprost 0.005% fueron generalmente bien tolerados y seguros. No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la PIO entre el grupo Tafluprost 0.0025% con placebo y latanoprost 0.005% en ningún tiempo de medida del estudio ($p>0.05$). En el grupo Tafluprost 0.005% se produjo diferentes reducciones significativas de la PIO en los distintos puntos de estudio: comparado con grupo placebo se obtuvieron $p<0.05$, $p<0.01$ y $p<0.001$; y comparado con el grupo Latanoprost 0.005% se obtuvieron $p<0.05$ y $p<0.01$. Cabe destacar, que a pesar que no todos los puntos de PIO del grupo Tafluprost 0.005% presentan diferencias significativas comparado con los diferentes brazos de tratamiento, todos los valores de PIO se registraron por debajo del resto de brazos de tratamiento, a pesar de ello, los resultados disponibles no son suficientes para demostrar que existen diferencias clínicas relevantes.

Validez interna: Se enmascaran Tafluprost 0,0025%, Tafluprost 0,0050% y placebo pero en el caso de latanoprost 0,005% no se enmascara y se utiliza el envase original.

Efectos adversos sistémicos	**Tafluprost 0.0025% (n=13)**	**Tafluprost 0.005% (n=12)**	**Latanoprost 0.005% (n=12)**	**Placebo (n=12)**
Palpitaciones	1	0	0	0
Garganta seca	0	0	1	0
Fatiga	1	0	0	0
Nasofaringitas	0	1	0	0
Lesión NOS	0	2	0	0
Función hepática anormal	0	0	0	1
Mareos	1	1	0	0
Cefalea	2	1	2	1
Sincope	0	1	0	0
Epistaxis	0	1	0	0
Estornudos	0	0	1	0
Efectos Adversos oculares	**Tafluprost 0.0025% (n=13)**	**Tafluprost 0.005% (n=12)**	**Latanoprost 0.005% (n=12)**	**Placebo (n=12)**
Sensación de cuerpo extraño	1	0	0	0
Quemosis	2	0	0	0
Ojo seco	3	0	0	0
Dolor de ojos	2	4	3	0
Queratitis NEC	1	3	1	0
	0	1	1	0
Aumento lagrimación	0	1	0	0
Hiperemia ocular	7	6	2	0
Desordenes en el disco óptico	1	0	0	0
Fotofobia	4	4	0	0
Ojos cansados	1	0	0	1
Visión borrosa	0	0	3	0

No se observaron diferencias notables en los efectos adversos sistémicos de los distintos brazos del estudio, en los efectos adversos oculares, no se observaron efectos de carácter serio, tan solo fueron leves y moderados y casi todos se consideraron relacionados con la terapia activa o placebo. El efecto adverso mas común fue el enrojecimiento conjuntival que se detalla en la siguiente tabla:

Enrojecimiento conjuntival	**Tafluprost 0.0025% (n=13)**				**Tafluprost 0.005% (n=12)**				**Latanoprost 0.005% (n=12)**				**Placebo (n=12)**			
Tiempos de medidas	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Día 1 a las 8h	1	8	4	0	1	7	3	0	5	6	1	0	7	5	0	0
Día 1 a las 12h	3	6	4	0	2	7	2	0	6	6	0	0	10	2	0	0
Día 4 a las 12h	7	6	0	0	4	5	0	1	7	5	0	0	12	0	0	0
Día 7 a las 8h	7	6	0	0	1	8	2	0	6	5	1	0	11	1	0	0
Día 7 a las 12h	8	5	0	0	4	6	1	0	8	4	0	0	11	1	0	0

Número de pacientes que presentaron la sintomatología clasificados según su gravedad:
I: Ningún efecto observado II: Leve III: Moderado IV: Severo

Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Auli R. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free Tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. Acta Ophthalmol. 2008: 86: S242: 14-19.

Nº Pacientes: 85 pacientes (42 brazo 1 *vs* 43 brazo 2)
Tipo de estudio: Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, cruzado, enmascaramiento del investigador.
Objetivo: Comparación de dos formulaciones de tafluprost 0.0015% colirio con y sin conservante respectivamente durante 4 semanas.
Duración: 8 semanas
Brazos de tratamiento:. Los pacientes fueron aleatorizados en la primera visita de cribado en los siguientes brazos:
Brazo1: Tafluprost 0.0015% con conservante una vez al día.
Brazo2: Tafluprost 0.0015% sin conservante una vez al día.
Periodo extensión: En ambos grupos se realizó un cruce de brazos de tratamiento durante las 4 semanas siguientes.
Criterios de inclusión: Pacientes con glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario o hipertensión ocular. Estos pacientes han de ser mayores de 18 años y con PIO entre 22-34 mmHg al menos en un ojo y con una respuesta a tratamiento tópico de prostaglandinas previamente documentada de la reducción de la PIO mayor del 15%.
Todos los pacientes hubieran sido tratados con β-bloqueantes, se les realizó un periodo de lavabo de, como mínimo, 4 semanas antes de su inclusión al estudio.
Criterios de exclusión: Pacientes con una PIO> 34 mmHg en alguno de los ojos en la visita de cribage, pacientes con alergia o hipersensibilidad a alguno de los compuestos presentes en el estudio incluidos los conservantes, pacientes que usan lentes de contacto.
Resultados:
Tipo de análisis: ITT
El análisis estadístico principal se realizó mediante los datos en pacientes con PIO superiores a las 08:00 horas de la primera visita (cribado).
Las variables de eficacia fueron evaluadas usando los resultados mediante análisis estadístico con el modelo de covarianza (RN-ANCOVA) para el análisis de los cambios de PIO en las diferentes semanas. Tafluprost fue comparado en sus dos presentaciones (con y sin conservantes) usando unos intervalos de confianza bilaterales del 95%.
Se determinó equivalencia si existía una diferencia en el tratamiento de +/-1.5 mmHg y si los resultados se encontraban dentro del intervalo de confianza del 95% y la diferencia.
Tanto en la Semana 1 y 4, las reducciones de PIO (>5 mmHg) fueron claras y muy similares en ambos grupos.
Los análisis de sensibilidad realizados con los datos tanto primarios como secundarios de los estudios de eficacia (realizados mediante análisis de RM ANOVA), confirmaron los resultados obtenidos con las pruebas de los análisis de RM ANCOVA de equivalencia.
Conclusión: El Tafluprost sin/con conservantes consiguen reducciones de PIO equivalente aplicando el RM ANOVA análisis se obtiene una diferencia de -0.12mmHg (-0.95 - 0.71 IC p=0,77.)
El perfil de reacciones adversas es similar destacando que la presentación libre de conservantes ha producido más casos de hiperemia conjuntiva (6 vs 2 casos) y hiperemia ocular (2 vs 0 casos).

Parámetros de eficacia **Semanas**	**Diferencias de PIO Tafluprost (sin conservantes vs con conservantes) mmHg**	**Valor de p (valores significativos p<0.05)**
Semana 1:		
08:00	-0.32 (-0.96 a 0.32)	0.32
12:00	-0.25 (-0.89 a 0.40)	0.45
16:00	-0.39 (-1.03 a 0.26)	0.24
20:00	-0.13 (-0.77 a 0.52)	0.70
Semana 4:		
08:00	+0.24 (-0.51 a 0.98)	0.53
12:00	+0.11 (-0.64 a 0.86)	0.77
16:00	+0.00 (-0.74 a 0.75)	1.00
20:00	-0.30 (-1.04 a 0.45)	0.43

Intention-to-treat population, repeated measures ANCOVA model.
Intervalo de confianza bilateral del 95%

Efectos adversos	**Tafluprost con conservantes (n=42)**	**Tafluprost sin conservantes (n=43)**
	Total	**Total**

Hiperemia conjuntival	2	6
Eritrema del párpado	1	1
Purrito en el ojo	1	1
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	1	1
Hiperemia ocular	0	2
Celulas de camara anterior	0	1
Blefaritis	0	1
Dolor de ojo	0	1
Aumento de lagrimación	0	1
Queratitis punctata	0	1
Visión borrosa	1	0

Brasnu E, Bringnole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun J.M, Warnet J.M, Baudoin C. In vitro effects of preservative-fre Tafluprost and preserved Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. Current Eye Research, 33: 303-312, 2008
Estudio in vitro de cultivo de células epiteliales inmortales de conjuntiva Humana (IOBA-NHC) donde se ensayo la tolerabilidad de los tres diferentes análogos de la prostaglandina F2α: latanoprost, travoprost y bimatoprost con cloruro de benzalconio (BAK) como conservante y este a diferentes concentraciones 0.02%, 0.015% y 0.005% respectivamente comparándolo con tafluprost sin BAK. Se evaluaron la integridad de las membranas, apoptosis, estrés oxidativo y la morfología de células IOBA-NHC expuestas a diferentes soluciones que contengan prostaglandinas comparadas con una solución de tafluprost libre de conservantes durante 30 min. Los resultado concluyeron que tafluprost sin BAK, la integridad de la membrana resultó significativamente mayor y sus efectos pro-oxidantes y pro-apoptóticos fueron menores en comparación con otros análogos de las prostaglandinas que contenían conservantes. Los resultados del estudio sugieren que la formulación de tafluprost libre de conservantes presenta muy poca o ninguna actividad pro-apoptósica, pro-necrótica o efectos pro-oxidativos in vitro en comparación el resto de formulaciones que contienen conservantes. Para el análisis estadístico, para evaluar la fluorometria se utilizo un análisis de varianza ANOVA seguido del test Dunnett y la citometria de flujo mediante ANOVA seguido de t-test Bonferroni. Diferentes estudios han confirmado que la presencia de elevadas concentraciones de conservantes como cloruro de benzalconio en colirios induce a la inflamación de la superficie ocular y produce alergias, fibrosis, tinción corneal punctata y síndrome de ojo seco. Los efectos tóxicos de apoptosis oxidativa y pro-PG de las diferentes soluciones de análogos de las prostaglandinas que presentan conservantes en su formulación, estaban directamente relacionados con las respectivas concentraciones de cloruro de benzalconio. La integridad de la membrana disminuye de forma dosis dependiente con las distintas concentraciones de cloruro de benzalconio de las diferentes presentaciones de análogos de las prostaglandinas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre las concentraciones de 0.02% y 0.005% de cloruro de benzalconio, también entre 0.005% y 0.015%. Con la presentación de tafluprost libre de conservantes se obtuvo una itegridad del 91% respecto al grupo control ($p< 0.05$), valores superiores a los obtenidos con el resto de análogos de las prostaglandinas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD[2]

6.1 Reacciones adversas

Trastornos Oculares:

- **Muy frecuentes (≥ 10%):** Hiperemia conjuntival u ocular.

- **Frecuentes (≥1% i <10%):** prurito ocular, irritación ocular, dolor ocular, cambios en las pestañas (aumento de la longitud, el grosor y la cantidad de pestañas), sequedad ocular, decoloración de las pestañas, sensación de cuerpo extraño en los ojos, eritema palpebral, visión borrosa, aumento del lagrimeo, pigmentación palpebral, secreción ocular, disminución de la agudeza visual, fotofobia, edema palpebral y aumento de la pigmentación del iris.

- **Poco frecuentes (≥0.1% i < 1%):** queratitis punteada superficial, astenopia, edema conjuntival, blefaritis, molestias oculares, centelleo de la cámara anterior, folículos conjuntivales, conjuntivitis alérgica, células en la cámara anterior, pigmentación conjuntival y sensación anómala en el ojo.

Trastornos del sistema nervioso:

- **Frecuentes (≥1% i <10%):** cefalea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- **Poco frecuentes (≥0.1% i < 1%):** hipertricosis del párpado

6.2 Interacciones

- No se prevén interacciones en los seres humanos, debido a que las concentraciones sistémicas de tafluprost son sumamente bajas después de la administración por vía oftálmica.

- Por ello, no se han realizado estudios específicos de interacción entre tafluprost y otros medicamentos.

- En los ensayos clínicos, tafluprost se empleó concomitantemente con timolol, no habiéndose observado indicios de interacción.

6.3 Advertencias y Precauciones Especiales de uso

- Posibilidad de crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de la piel de los párpados y aumento de la pigmentación del iris. Estos cambios pueden ser permanentes y pueden causar diferencias en el aspecto de los ojos cuando se trata sólo uno de ellos.

- No hay experiencia con tafluprost en glaucoma neovascular, por cierre del ángulo, de ángulo estrecho o congénito.

- Experiencia limitada con tafluprost en pacientes afáquicos y en glaucoma pigmentario o seudoexfoliativo.

- Se recomienda precaución al usar tafluprost en pacientes afáquicos, en pacientes seudoafáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o con lentes en la cámara anterior, o en los pacientes con factores de riesgo comprobados de edema macular cistoide, de iriditis o uveítis.

- No hay experiencia en pacientes con asma grave. Por tanto, estos pacientes deben tratarse con precaución.

6.4 Embarazo y lactancia

- Mujeres en edad fértil / anticoncepción: Trafluprost no debe emplearse en mujeres en edad fértil, a menos que se apliquen medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 5.3).

- Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de tafluprost en mujeres embarazadas. Tafluprost puede tener efectos farmacológicos perjudiciales en el embarazo y/o el feto/recién nacido. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por lo tanto, tafluprost no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario (en caso de que no se disponga de otras opciones de tratamiento).

- Lactancia: Se desconoce si tafluprost se excreta por la leche humana. Un estudio realizado en ratas ha demostrado la excreción de tafluprost a través de la leche materna después de la administración tópica (ver sección 5.3). Por lo tanto, tafluprost no deberá emplearse durante el periodo de lactancia.

6.5 Contraindicacions

- Contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad a Tafluprost o a alguno de los excipientes.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Tafluprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. En el caso de producirse visión borrosa transitoria después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o de utilizar máquinas.

6.6 Mejor tolerancia en las presentaciones oftálmicas libres de conservantes

Fuente terciaria: Martindale[13]

Se considera que el Cloruro de benzalconio es uno de los aditivos oftálmicos que más altera la estabilidad de la capa lipídica y las membranas epitelial corneal. Aunque en los estudios de toxicidad se ha tendido a utilizar concentraciones relativamente altas, también se ha descrito alteraciones en la película lagrimal y en la superficie corneoconjuntival en pacientes tratados en periodos prolongados con colirios que contienen benzalconio a las concentraciones que habitualmente hay en los preparados comercializados.

Fuente primarias: Kuppens et al[12] y Lewis et al[11]

No se han encontrado estudios que nos permitan cuantificar la incidencia de problemas relacionados con el uso de benzalconio como conservante en colirios. *Kuppens et al* realizaron un estudio con 20 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con aumento de la PIO y se observó que después de sustituir un colirio con timolol con cloruro de benzalconio por un colirio de timolol solo (sin conservantes) mejoraba la calidad de la lágrima. Los autores refieren que los pacientes con sequedad ocular “borderline” o queratoconjuntivitis sicca franca se podrían beneficiar de un colirio sin conservantes.

Por otro lado, según el resumen del ensayo clínico de *Lewis et al* donde se comparó travoprost al 0.004% con y sin cloruro de benzalconio en 700 pacientes durante 3 meses, se observó una eficacia y toxicidad comparables. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos y la incidencia de hiperemia fue de un 6.4% en el grupo tratado con travoprost libre de conservante y de un 9% en el grupo tratado con travoprost y cloruro de benzalconio.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA[1,2]

Análisis del coste de tratamiento mensual y anual del fármaco solicitado con el coste de tratamiento con otros fármacos análogos de las prostaglandinas presentes en la guía farmacoterapéutica.

Monoterapia con análogos de las prostaglandinas

Principio activo	Presentación	Presente en guía (fecha autorización de comercialización)	Posología habitual	PVP/ envase	Coste mensual/ persona	Coste anual/ persona	Coste incremental por paciente/año
Travoprost	Travatan 40 mcg/ml 2,5 ml colirio	Si (01/12/2001)	1 gota/24h	20,01 €	20,01 €	240,12 €	-
Bimatoprost	Lumigan 0,3 mg/ml 3 ml colirio	Si (04/04/2002)	1 gota/24h	20,51 €	20,51 €	246,12 €	6,00 €
Latanoprost	Xalatan 0,005 % colirio 2,5 ml	Si (01/12/1997)	1 gota/24h	21,71 €	21,71 €	260,52 €	20,40 €
Tafluprost	Saflutran 15mcg/ml env unidosis 0,3ml	No (17/09/2008)	1 gota/24h	28,99 €	28,99 €	347,88 €	107,76 €

*Datos extraídos del catalogo BOT

Análisis del coste absoluto e incremental anual de Tafluprost.

Tafluprost → Saflutran 15mcg/ml env unidosis 0,3ml	**Coste anual**	**Coste incremental anual**
1 Persona	347,88 €	107,76 €
10 Personas	3.478,80 €	1.077,60 €
100 Personas	34.788,00 €	10.776,00 €

Terapia combinada de análogos de las prostaglandinas con β-bloqueantes

Principio activo	Presentación	Presente en guía (fecha autorización de comercialización)	Posología habitual	PVP/ envase	Coste mensual/ persona	Coste anual/ persona	Coste incremental por paciente/año
Bimatoprost-Timolol	Ganfort 300mcg/ml + 5mg/ml colirio 3ml	Si (16/06/2006)	1 gota/24h	23,21 €	23,21 €	278,52 €	-
Travoprost-Timolol	Doutrav 40mcg/ml + 5mg/ml colirio 2,5ml	Si (06/06/2006)	1 gota/24h	23,42 €	23,42 €	281,04 €	2,52 €
Latanoprost-Timolol	Xalacom colirio 2,5ml	Si (16/08/2001)	1 gota/24h	21,71 €	23,88 €	286,56 €	8,04 €
Tafluprost	Saflutan 15mcg/ml env unidosis 0,3ml	No (17/09/2008)	1 gota/24h	28,99 €	28,99 €	449,64 €	171,12 €
+	+						
Timolol	Timogel 0.1%* 30 unidosis	Si (15/12/2006)	1 aplicació dia*	8,48 €	8,48 €		

* se tiene que aplicar 15 minutos después de cualquier otro colirio

Análisis del coste e incremental anual de Tafluprost en terapia combinada con Timolol

Tafluprost + Timogel	Coste anual	Coste incremental anual
1 Persona	449,64 €	171,12 €
10 Personas	4.496,40 €	1.711,20 €
100 Personas	44.964,00 €	17..112,00 €

Tabla comparativa de impacto presupuestario a partir de la facturación de la Corporación de Salut del Maresme i la Selva del grupo análogos de Prostaglandinas (Enero-Noviembre 2009)

Principio activo	Presentación	Presente en guía	Número de recetas	Número de envases	Importe PVP	Coste incremental
Análogos de Prostaglandinas en monoterapia	Todos las presentaciones prescritas	Lumigan® Xalatan® Travatan®	7.031	7.031	150.400,11 €	-
Hipotesis cambio a la presentación de Saflutan®						
Tafluprost	Saflutan 15mcg/ml env unidosis 0,3ml	No (17/09/2008)	7.031*	7.031	203.828,69 €	53.428,58 €

Tabla comparativa de impacto presupuestario biterapia a partir de la facturación de la Corporación de Salut del Maresme i la Selva del grupo análogos de Prostaglandinas (Enero-Noviembre 2009)

Principio activo	Presentación	Presente en guía (fecha autorización de comercialización)	Número de recetas	Número de envases	Importe PVP	Coste incremental
Análogos de Prostaglandinas Asociado a Timolol envase único	Todos las presentaciones prescritas	Ganfort® Xalacom® Duotrav®	2355	2355	55.488,83 €	-
Hipotesis cambio a la presentación de Saflutan® + Timolol						
Tafluprost **+** **Timolol**	Saflutan 15mcg/ml env unidosis 0,3ml + Timogel 0.1% 30 unidosis	No (17/09/2008) No (15/12/2006)	2355	2355	88.241,85 €	32.753,02€

El 34% de los pacientes con glaucoma mayores de 65 años tiene el ojo seco[13] posible beneficiarios de tratamiento con Tafluprost por lo que se puede extrapolar que supondría un incremento del coste incremental en 11 meses de 18.165,71 € si se utiliza en este tipo de pacientes en monoterapia y coste incremental de 11.136,02€' € en la biterapia, total, 29.301,73 €.

Des de el servicio de oftalmologia se nos ha informado que el número de pacientes subsidarios de recibir Saflutan® o Saflutan en biterapia del total de prescripciones un 10% aproxidamadamente. Con estos datos el coste incremental del cambio seria: 8.618,16€.

<u>Análisis de las diferentes presentaciones de Timolol para el estudio de terapia combinada</u>

Principio activo	Presentación	Composición (excipientes)	Presente en guía	Posología
Timolol (maleato)	Cusimolol 0.5% colirio 5ml	Benzalconio, cloruro 0.1mg	Si	1 gota/12h-24h
Timolol (maleato)	Timabak 0.5%* colirio 5ml	-	No	1 gota/12h-24h
Timolol (maleato)	Timoftol 0.5% colirio 3ml	Benzalconio, cloruro 0.11mg	No	1 gota/12h-24h
Timolol (maleato)	Timolol EFG 0.5% colirio 3ml	Benzalconio, cloruro	Si	1 gota/12h-24h
Timolol (maleato)	Timogel 0.1% Gel oftalmico 5g	Benzalconio, cloruro 0.05mg	No	1 gota/24h
Timolol (maleato)	Timogel 0.1% gel 30unidosis	Sorbitol (E-420)	No	1 aplicació/24h

*Excluido de la oferta de la Seguridad Social.

8. CONCLUSIONES

1.- Eficacia

Se han analizado cinco estudios, tres en fase III, uno en fase I y uno in Vitro.

El estudio de *Evgeny et al* demuestra la superioridad de la terapia combinada de Tafluprost más Timolol respecto a la monoterapia con betabloquenates en pacientes no respondedores al betabloqueante en monoterapia. Al igual que el resto de los tres análogos de las prostanglandinas (referencias de los otros informes resumen de los estudios en los informes disponibles de la CFyT 2008).

El estudio de *Hamacher et al* donde se comparan la presentación de Tafluprost con/sin conservantes se demuestra que no hay diferencia en la reducción de la PIO entre las dos presentaciones.

Los estudios en fase III que se presentan fueron realizados con la presentación con conservantes para posteriormente presentar el estudio de bioequivalencia entre las presentaciones con/sin conservantes.

2.- Seguridad y tolerancia

El estudio de *Hamacher et al* donde se comparan las presentaciones de tafluprost con/sin conservantes no demuestran diferencias de tolerancia entre ambas presentaciones. Cabe decir que la hiperemia ocular-conjuntival es mayor en el caso de la presentación libre de conservantes.

El estudio in vitro de *Brasnu et al* demuestra mayor integridad ocular de las células conjuntivales pero faltarían datos in vivo en animales y humanos que explicaran sus repercusiones clínicas.

La monografía del *Martindale* recomienda la utilización libre de cloruro de benzalconio en tratamientos crónicos y pacientes con sequedad ocular o queratoconjuntivitis sicca franca podrían beneficiarse de las prestaciones libres de cloruro de benzalconio.

Tafluprost es de reciente comercialización (17/09/2008) y su perfil de seguridad a largo plazo esta por determinar. Se dispone en la guía de tres análogos comercializados des de hace más de 5 años: latanoprost (01/12/1997), bimatoprost (04/04/2002) y travoprost (01/12/2001).

El cloruro de benzalconio puede producir efectos indeseables pero seguramente las pequeñas cantidades presentes que se encuentran en los colirios no producen efectos clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes, pero no se disponemos de estudios que lo cuantifiquen.

3.- Pacientes adherencia tratamiento crónico

Aproximadamente un 40% de los pacientes que presentan hipertensión ocular, precisan un tratamiento con dos o más medicamentos para lograr una reducción del 20% de la presión intraocular (Kass et al 2002)[14]

El tratamiento con colirios múltiples aumenta la complejidad en comparación con la terapia con un solo medicamento, y puede producir un efecto de lavado si las diferentes gotas se administran no lo suficientemente separadas en el tiempo (Fechtner y Realini 2004)[15] y (Khouri et al 2007)[16].

La limitación de la presentación de Tafluprost respecto al resto de los análogos en guía es que no dispone de la presentación con timolol asociado. El paciente que necesite terapia combinada análogo prostaglandinas + beta-bloqueante libre de cloruro de benzalconio, sus opciones son las siguientes:

- Tafluprost una vez al día + timogel una vez al día.
- Tafluprost una vez al día + timabak dos veces al día.

5.- Impacto presupuestario

El desplazamiento de la prescripción de la familia de los análogos de las prostaglandinas hacia las prescripción de la presentación monodosis libre de cloruro de benzalconio a partir de la prescripción de enero-noviembre 2009 de la corporación, supondría un coste incremental de 93.181,60 si se restringe al 10% (datos servicio oftalmología) 8.618,16€ o si solo el 34%(paciente glaucoma mayor 65 años con ojo seco) a 11.136,02€.

Tafluprost ha sido incluido en el listado de Novedad Terapéutica CatSalut 2010.

Dictamen CFiT: 11-02-2010

Codigo C: No se incluye en GPE por insuficiente evidencia de mayor coste-eficacia/seguridad que la terapeutica disponible en la CSMS (latanoprost, travoprost i bimatoprost).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2009. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
2. Ficha técnica consultada enero 2010: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70063&formato=pdf&formulario=FICHAS
3. Panorama Actual Med. 2009; 33 (noviembre) 1047-1053
4. Sutton A, Gouws P, Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. Int J of Clinical Pharmacology and Terapeutics, Vol. 46 – 2008 (400-406).
5. Evgeny E, Auli R. Adjuntive use of Tafluprost with Timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. Eur J Ophthalmol 2009; 19: 214-22.
6. Sutton A, Gilvarry A, Ropo A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males. J Ocul Pharmacol Ther. 2007 Aug;23(4):359-65.
7. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Auli R. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free Tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. Acta Ophthalmol. 2008: 86: S242: 14-19.
8. Brasnu E, Bringnole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun J.M, Warnet J.M, Baudoin C. In vitro effects of preservative-fre Tafluprost and preserved Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. Current Eye Research, 33: 303-312, 2008.
9. Sweetman SC Martindale: Guia completa de consulta farmacoterapéutica 2ª edición española Ed. Pharma editores, SL 2006
10. Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, Landry TA, Dickerson JE, James JE. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride : a comparison of safety and efficacy. J Glaucoma 2007 16: 98-103
11. Kuppens E, Jong C, Stolwijk TR, de Keizer RJW, van Best Ja. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. Br J Ophtahalmol 1995; 79: 339-42.
12. Smith JA, Albeitz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D, Schien O. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology subcommittee of the Internatiolanl dry eye workshop (2007). Ocul Surf 5: 93-107.
13. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol, 120:701–13.

14. Fechtner RD, Realini T. 2004. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol, 15:132–5.
15. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. 2007. Use of fi xed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. Drugs Aging, 24:1007–16.