

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Taptiqom 0,015 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 15 mikrogramov tafluprosta in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

Ena kapljica (približno 0,03 ml) vsebuje približno 0,45 mikrograma tafluprosta in 0,15 mg timolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina (kapljice za oko)

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev z vrednostjo pH 6,0–6,7 in osmolalnostjo 290 mOsm/kg – 370 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, ki se ne odzivajo zadostno na antagonist adrenergičnih receptorjev beta za lokalno uporabo ali analoge prostaglandina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno zdravljenje je ena kapljica za oko v veznično vrečko prizadetega očesa/prizadetih oči enkrat na dan.

Če bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek, naj zdravljenje nadaljuje z naslednjim odmerkom v skladu z odmerno shemo. Odmerek ne sme preseči ene kapljice v prizadeto oko/prizadeti očesi na dan.

Zdravilo Taptiqom je sterilna raztopina brez konzervansa, pakirana v večodmerni vsebnik (plastenko).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Taptiqom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Taptiqom se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Uporaba pri starejših

Starejšim bolnikom odmerka ni treba spremeniti.

Uporaba pri okvari ledvic/jeter

Kapljic za oko s tafluprostrom in timololom niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter, zato je treba zdravilo Taptiqom pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Način uporabe

Okularna uporaba

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju s plastenko. Ob prvi uporabi kapljic, preden bolnik kane kapljico v oko, mora najprej vaditi, kako bo ravnal s plastenko: bolnik naj plastenko počasi stisne tako, da

kane eno kapljico izven očesa. Bolnik naj vadi, dokler ne bo prepričan, da mu bo uspelo kaniti v oko samo eno kapljico naenkrat.

Bolnikom je treba naročiti, naj preprečijo stik plastenke z očmi ali področjem okoli oči, saj lahko na ta način poškodujejo oko.

Bolnikom je treba naročiti, naj se z vrhom aplikatorja plastenke ne dotikajo vek, področja okoli oči ali katere koli druge površine. Preostalo tekočino, ki po vkapanju kapljic za oko ostane na vrhu aplikatorja, je treba takoj odstraniti s stresanjem plastenke enkrat navzdol. Vrha aplikatorja se bolnik ne sme dotikati ali ga brisati.

Bolnikom je treba povedati tudi, da se ob nepravilni rabi raztopine za oko lahko okužijo z običajnimi bakterijami, za katere je znano, da povzročajo okužbe oči. Uporaba okuženih raztopin lahko resno poškoduje oko in vodi do izgubo vida.

Da bi zmanjšali tveganje za potemnitev kože vek, morajo bolniki odvečno raztopino obrisati s kože.

Z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali vek za 2 minuti se sistemska absorpcija zmanjša. To lahko vodi do zmanjšanja sistemskih neželenih učinkov in do močnejšega lokalnega delovanja.

Če bolnik uporablja več zdravil za očene bolezni za lokalno uporabo, naj jih uporabi z razmikom najmanj 5 minut.

Pred vkapanjem kapljic za oko naj bolnik odstrani kontaktne leče, ki jih lahko ponovno vstavi po 15 minutah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo, ali bronhialna astma v anamnezi, huda kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusa, vključno s sinuatrinalnim blokom, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ni nadzorovan s srčnim spodbujevalnikom. Močno izraženo srčno popuščanje, kardiogeni šok.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

Kot druge lokalno uporabljene učinkovine za očesne bolezni, se tudi tafluprost in timolol absorbirata sistemske. Tudi zaradi lokalno uporabljenega timolola ki je antagonist adrenergičnih receptorjev beta, se lahko pojavijo iste vrste srčno-žilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta za sistemske uporabe. Incidenca sistemskih neželenih učinkov je po lokalni očesni uporabi manjša kot pri sistemski uporabi. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta oceniti kritično in razmisliti o zdravljenju z drugimi učinkovinami. Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je treba biti pozoren na znake poslabšanja teh bolezni in neželene učinke.

Zaradi negativnega učinka na čas prevajanja je treba antagonistami adrenergičnih receptorjev beta bolnikom s srčnim blokom prve stopnje dajati previdno.

Žilne bolezni

Pri zdravljenju bolnikov s hudo motnjo/boleznijo perifernih obtočil (tj. pri hudi obliki Raynaudove bolezni ali Raynaudojevega sindroma) je potrebna previdnost.

Bolezni dihal

Po dajanju nekaterih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za očno uporabo bolnikom z astmo so poročali o neželenih učinkih na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma. Zdravilo Taptiqom je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOBP) dajati s previdnostjo in le, če so možne koristi večje od možnih tveganj.

Hipoglikemija/sladkorna bolezen

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba pri bolnikih s spontano hipoglikemijo ali bolnikih z nestabilno sladkorno boleznijo uporabljati previdno, saj lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma. Nenadno prenehanje zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prispeva k poslabšanju simptomov.

Bolezni roženice

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za očno uporabo lahko izzovejo suhost oči. Pri zdravljenju bolnikov z boleznimi roženice je potrebna previdnost.

Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Učinek na očesni tlak ali znani učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za sistemsko uporabo se lahko okrepijo, če se timolol (sestavina zdravila Taptiqom) daje bolnikom, ki že prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta za sistemsko uporabo. Odziv teh bolnikov je treba skrbno spremljati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva.

Glavkom zaprtega zakotja

Pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja je takojšnji cilj zdravljenja ponovno odprtje zakotja. Za to je treba zenico zožiti z miotikom (zdravila za zožitev zenice). Timolol na zenico učinkuje malo ali nič. Pri uporabi timolola za znižanje zvišanega očesnega tlaka pri glavkomu zaprtega zakota je treba timolol uporabiti v kombinaciji z miotikom in ne samostojno.

Anafilaktične reakcije

Med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so lahko bolniki, ki imajo v anamnezi atopijo ali hude anafilaktične reakcije na številne različne alergene, bolj odzivni na ponavljajočo se izpostavljenost takšnim alergenom in neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Med uporabo zdravil za zaviranje izločanja očesne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih posegih.

Kirurška anestezija

Zdravila za očno uporabo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, npr. adrenalina. Če bolnik prejema timolol, mora biti anesteziolog o tem obveščen.

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo rasti trepalnic, potemnitve kože vek in povečanja pigmentacije šarenice, ki so povezani z zdravljenjem s tafluprostom. Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko povzročijo razliko v izgledu oči, če je zdravljeno le eno oko.

Spremenjena pigmentacija šarenice se pojavi počasi in je lahko več mesecev neopazna. Spremenjeno barvo očesa so opazili predvsem pri bolnikih s šarenico mešane barve, npr. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo

in zeleno-rjavo. Tveganje za doživljenjsko heterokromijo med očesoma v primeru enostranske uporabe je nedvomno.

Na predelih, kjer raztopina tafluprosta večkrat pride v stik s površino kože, obstaja možnost, da se pojavi rast dlak.

S tafluprostom ni izkušenj pri neovaskularnem glavkomu, pri glavkomu zaprtega ali ozkega zakotja ali pri kongenitalnem glavkomu. Izkušnje s tafluprostom pri bolnikih z afakijo in bolnikih s pigmentnim ali psevdoeksfoliativnim glavkomom je malo.

Previdnost je priporočljiva v primeru uporabe tafluprosta pri bolnikih z afakijo, pri bolnikih s psevdofakijo z raztrgano posteriorno lečno kapsulo ali z lečo v sprednjem prekatu in pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem ali iritis/uveitis.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Obstaja možnost za aditivne učinke, ki povzročijo hipotenzijo in/ali izrazito bradikardijo pri sočasni uporabi očesnih raztopin antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amjodaronom), digitalisovimi glikozidi, parasimpatikomimetiki in gvanetidinom.

Hipertenzivni odziv na ukinitev klonidina je lahko okrepljen pri jemanju peroralnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Med kombiniranim zdravljenjem z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidina, fluoksetina, paroksetina) in timololom so poročali o okrepljenem sistemskem zaviranju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (npr. počasnejši srčni utrip, depresija).

Občasno so poročali o midriazi zaradi sočasne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za očesno uporabo in adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Taptiqom pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med zdravljenjem z zdravilom Taptiqom.

Zdravila Taptiqom ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno (v primeru, da ni nobenih drugih možnosti zdravljenja).

Tafluprost

Ustreznih podatkov o uporabi tafluprosta pri nosečnicah ni. Tafluprost ima lahko škodljive farmakološke učinke na nosečnico oziroma zarodek/novorojenčka. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Timolol

Ustreznih podatkov o uporabi timolola pri nosečnicah ni. Timolola ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, vendar kažejo na tveganje za zastoj intrauterine rasti pri peroralni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih pri dajanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta do poroda opazili znake in simptome zaviranja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo). Pri dajanju zdravila Taptiqom do poroda je treba novorojenčke prve dni življenja skrbno spremljati.

Dojenje

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa je malo verjetno, da bi se pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oči v materino mleko izločile zadostne količine za povzročanje kliničnih simptomov zaviranja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Ni znano, ali se tafluprost in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tafluprosta in/ali presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Vendar je pri terapevtskih odmerkih tafluprosta v kapljicah za oči malo verjetno, da bi se v materino mleko izločile zadostne količine za povzročanje kliničnih simptomov pri dojenčku.

Iz previdnostnih razlogov se med zdravljenjem z zdravilom Taptiqom dojenje ne priporoča.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Taptiqom na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Taptiqom na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če se pojavijo neželeni učinki, kot je prehodno zamegljen vid po vkapanju, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev, dokler se ne počuti dobro in se mu vid ne zbistri.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah so z zdravilom Taptiqom v enoodmernem vsebniku zdravili več kot 484 bolnikov. Najpogosteje poročani z zdravljenjem povezani neželeni učinek je bila hiperemija veznice/očesna hiperemija. Pojavila se je pri približno 7 % bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah v Evropi, in je bila v večini primerov blaga; s prekinitvijo zdravljenja je bila povezana pri 1,2 % bolnikov.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Taptiqom v enoodmernem vsebniku, so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno ob uporabi posamezne učinkovine, bodisi tafluprosta bodisi timolola. Novih neželenih učinkov, specifičnih za zdravilo Taptiqom v enoodmernem vsebniku, v kliničnih študijah niso opazili. Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bilo povezanih z očmi in so bili po resnosti blagi ali zmerni, resnih pa ni bilo.

Kot druga lokalno uporabljena zdravila za očesne bolezni se tudi tafluprost in timolol absorbirata sistemsko. Zaradi tega se lahko pojavijo iste vrste neželenih učinkov kot pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta za sistemsko uporabo. Incidenca sistemskih neželenih učinkov je po lokalni očesni uporabi manjša kot pri sistemski uporabi. Navedeni neželeni učinki vključujejo reakcije, ki so jih opazili v razredu antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za očesno uporabo.

Ob uporabi zdravila Taptiqom v enoodmernem vsebniku so iz kliničnih preskušanj poročali o naslednjih neželenih učinkih (v okviru vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti). Pogostnost spodaj navedenih možnih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$
neznana	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zdravilo Taptiqom (kombinacija tafluprosta in timolola)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
-----------------	------------	-----------------

Bolezni živčevja	občasni	glavobol
Očesne bolezni	pogosti	hiperemija veznice/očesna hiperemija, očesni pruritus, bolečine v očeh, spremembe trepalnic (daljša rast, povečana debelina in večje število trepalnic), sprememba barve trepalnic, draženje oči, občutek tujka v očeh, zamegljen vid, fotofobija
	občasni	nenormalen občutek v očesu, suho oko, nelagodje v očesu, konjunktivitis, eritem veke, očesna alergija, edem veke, površinski pikčasti keratitis, povečano solzenje, vnetje v sprednjem očesnem prekatu, astenopija, blefaritis

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili s posamezno učinkovino (tafluprostom ali timololom) in se lahko pojavijo tudi z zdravilom Taptiqom, so navedeni spodaj:

Tafluprost

Organski sistem	Neželeni učinki
Očesne bolezni	zmanjšana ostrina vida, povečana pigmentacija šarenice, pigmentacija vek, edem veznice, izcedek iz očesa, celice v sprednjem očesnem prekatu, migljanje v sprednjem očesnem prekatu, alergijski konjunktivitis, obarvanje veznice, veznični folikli, poglobitev sulkusa očesne veke, iritis/uveitis, makularni edem/cistoidni makularni edem
Bolezni kože in podkožja	hipertrihoza vek
Bolezni dihal prsnega koša in mediastinalnega prostora	poslabšanje astme, dispneja

Timolol

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilakso in pruritusom

Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost, nočne more, izguba spomina, živčnost, halucinacije
Bolezni živčevja	omotica, sinkopa, parestezija, okrepljeni znaki in simptomi miastenije gravis, možganskožilni inzulit, možganska ishemija
Očesne bolezni	keratitis, zmanjšana občutljivost roženice, motnje vida, vključno z refraktivnimi spremembami (v nekaterih primerih zaradi ukinitve zdravljenja z miotiki), ptoza, diplopija, odstop žilnice po filtracijskem posegu (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), solzenje, erozija roženice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus
Srčne bolezni	bradikardija, bolečine v prsnem košu, palpitacije, edem, aritmija, kongestivno srčno popuščanje, srčni zastoj, srčni blok, atrioventrikularni blok, srčno popuščanje
Žilne bolezni	hipotenzija, klavdikacija, Raynaudov fenomen, hladne dlani in stopala
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, bronhospazem (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo), dihalna odpoved, kašelj
Bolezni prebavil	navzea, dispepsija, driska, suha usta, disgevizija, bolečine v trebuhu, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	alopecija, psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriarze, kožni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	sistemski eritematozni lupus, mialgija, artropatija
Motnje reprodukcije in dojk	Peyroniejeva bolezen, zmanjšana spolna sla, motnje spolnosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost, žeja

Zelo redko so pri nekaterih bolnikih z znatno poškodovano roženico poročali o primerih kalcifikacije roženice v povezavi z uporabo kapljic za oko, ki vsebujejo fosfate.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Lokalno preveliko odmerjanje tafluprosta je malo verjetno oziroma ni povezano s toksičnostjo.

Obstajajo poročila o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja timolola, ki je povzročilo sistemske učinke, podobne tistim, ki so jih opazili pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta za sistemske uporabo, kot so omotica, glavobol, zasoplost, bradikardija, bronhospazem in srčni zastoj (glejte tudi poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Taptiqom naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Timolola ni mogoče hitro odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Taptiqom vsebuje fiksno kombinacijo dveh učinkovin, tafluprosta in timolola. Ti dve učinkovini znižujeta očesni tlak s komplementarnimi mehanizmi delovanja in skupno delovanje vodi do dodatnega znižanja očesnega tlaka v primerjavi z delovanjem vsake spojine posamezno.

Tafluprost je fluoriran analog prostaglandina F_{2α}. Tafluprostova kislina, biološko aktivni presnovek tafluprosta, je izredno močan in selektiven agonist humanega prostanoidnega receptorja FP. Študije farmakodinamike pri opicah kažejo, da tafluprost zniža intraokularni tlak s povečanjem uveoskleralnega odtekanja prekatne vodke.

Timololijev maleat je neselektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Natančen mehanizem delovanja timololijevega maleata pri znižanju očesnega tlaka še ni dokončno ugotovljen, vendar študija s fluoresceinom in tonografske študije kažejo, da je njegovo najpomembnejše delovanje morda povezano z zmanjševanjem nastajanja prekatne vodke. Vendar pa so v nekaterih študijah opazili tudi povečano odtekanje prekatne vodke.

Klinična učinkovitost

V 6-mesečni študiji (n = 400) pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo in srednjo vrednostjo nezdravljenega očesnega tlaka od 24 mmHg do 26 mmHg, so učinek zdravila Taptiqom v enoodmerenm vsebniku (enkrat na dan zjutraj) na zmanjšanje očesnega tlaka primerjali s sočasnim dajanjem 0,0015-odstotnega tafluprosta (enkrat na dan zjutraj) in 0,5-odstotnega timolola (dvakrat na dan). Ob vseh obiskih in v vseh časovnih točkah so ugotovili, da učinek zdravila Taptiqom ni bil slabši od učinka sočasno uporabljenega 0,0015-odstotnega tafluprosta in 0,5-odstotnega timolola, pri čemer je bila na splošno uporabljena meja neinferiornosti 1,5 mmHg. Srednje vsakodnevno zmanjšanje očesnega tlaka od izhodišča v obeh krakih ob primarnem cilju študije v 6 mesecih je bilo 8 mmHg (zmanjšanja v razponu med 7 mmHg do 9 mmHg v obeh krakih ob različnih časovnih točkah tekom dneva med študijskimi obiski).

V drugi 6-mesečni študiji (n = 564) so primerjali zdravilo Taptiqom v enoodmerenm vsebniku z zadevnimi posamezno uporabljenimi učinkovinami pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo in srednjo vrednostjo nezdravljenega očesnega tlaka od 26 mmHg do 27 mmHg. Bolniki, pri katerih niso dosegli ustreznega nadzora z 0,0015-odstotnim tafluprostom (vrednost očesnega tlaka 20 mmHg ali večja med zdravljenjem) ali 0,5-odstotnim timololom (vrednost očesnega tlaka 22 mmHg ali večja med zdravljenjem), so bili naključno razporejeni v skupino, ki je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Taptiqom v enoodmerenm vsebniku ali z nespremenjeno posamezno učinkovino. Srednje dnevno zmanjšanje očesnega tlaka z zdravilom Taptiqom je bilo ob obisku v 6. tednu, ob 3. mesecu (primarni cilj študije učinkovitosti) in ob 6. mesecu statistično boljše kot ob uporabi tafluprosta enkrat na dan zjutraj ali timolola dvakrat na dan. Srednje dnevno zmanjšanje očesnega tlaka od izhodišča ob uporabi zdravila Taptiqom v 3. mesecu je bilo 9 mmHg v primerjavi s 7 mmHg, opaženimi pri posameznem monokomponentnem zdravljenju. Razpon zmanjšanja očesnega tlaka z zdravilom Taptiqom ob različnih časovnih točkah tekom dneva ob obiskih je bil od 8 mmHg do 9 mmHg v primerjalni skupini na monoterapiji s tafluprostom in od 7 mmHg do 9 mmHg v primerjalni skupini na monoterapiji s timololom.

Kombinirani podatki za bolnike z visokim izhodiščnim očesnim tlakom 26 mmHg (srednji dnevni) ali višjim, ki so bili zdravljeni z zdravilom Taptiqom, so v teh dveh osrednjih študijah (n = 168) pokazali povprečno vsakodnevno zmanjšanje očesnega tlaka za 10 mmHg ob primarnem cilju študije (3 ali 6 mesecev) in v razponu med 9 mmHg in 12 mmHg ob različnih časovnih točkah tekom dneva.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Taptiqom (kombinacija tafluprosta in timolola) za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Koncentracije tafluprostove kisline in timolola v plazmi so preučili pri zdravih prostovoljcih po enkratnem in ponavljajočem osemdnevnem odmerjanju zdravila Taptiqom v oko (enkrat na dan), 0,0015-odstotnega tafluprosta (enkrat na dan) in 0,5-odstotnega timolola (dvakrat na dan). Koncentracije tafluprostove kisline in timolola v plazmi so bile najvišje 10 minut po odmerjanju in so padle pod mejo zaznavnosti (10 pg/ml) manj kot 30 minut po odmerjanju zdravila Taptiqom. Kopičenje tafluprostove kisline je bilo zanemarljivo in srednja vrednost tafluprostove kisline, AUC_{0-last} (monoterapija: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; zdravilo Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) in srednja vrednost C_{max} (monoterapija: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; zdravilo Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) sta bili na 8. dan nekoliko nižji pri zdravilu Taptiqom v primerjavi z monoterapijo s tafluprostom. Koncentracije timolola v plazmi so dosegle najvišje vrednosti pri medianih vrednostih T_{max} 15 minut po odmerjanju zdravila Taptiqom 1. dan in 37,5 minut po odmerjanju zdravila Taptiqom 8. dan. Srednja vrednost AUC_{0-last} timolola na 8. dan (monoterapija: 5750 ± 2440 pg·h/ml; zdravilo Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·h/ml) in srednja vrednost C_{max} (monoterapija: 1100 ± 550 pg/ml; zdravilo Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) sta bili nekoliko nižji pri zdravilu Taptiqom v primerjavi z monoterapijo s timololom. Kaže, da je nižja izpostavljenost timololu v plazmi pri zdravilu Taptiqom posledica odmerjanja zdravila Taptiqom enkrat na dan v primerjavi z odmerjanjem dvakrat na dan pri monoterapiji s timololom.

Tafluprost in timolol se absorbirata skozi roženico. Pri kuncih je bilo prodiranje tafluprosta iz zdravila Taptiqom v roženico podobno kot pri samem tafluprostu po enkratnem vkapanju, medtem ko je bilo prodiranje timolola ob uporabi zdravila Taptiqom v primerjavi s samim timololom nekoliko manjše. Vrednost AUC_{4h} za tafluprostovo kislino je bila 7,5 ng·h/ml po dajanju zdravila Taptiqom in 7,7 ng·h/ml po dajanju samega tafluprosta. Vrednost AUC_{4h} za timolol je bila 585 ng·h/ml po dajanju zdravila Taptiqom in 737 ng·h/ml po dajanju samega timolola. Vrednost T_{max} za tafluprostovo kislino je bila 60 minut za zdravilo Taptiqom in za sam tafluprost, medtem ko je bila vrednost T_{max} za timolol 60 min za zdravilo Taptiqom in 30 min za sam timolol.

Porazdelitev

Tafluprost

Pri opicah niso ugotovili specifične porazdelitve radioaktivno označenega tafluprosta v šarenici/ciliarniku ali žilnici, vključno z mrežničnim pigmentnim epitelijem; to kaže majhno afiniteto za melaninski pigment. V

avtoradiografski študiji celega telesa pri podganah so najvišjo koncentracijo radioaktivnosti opazili v roženici, za tem pa v vekah, beločnici in šarenici. Izven očesa se je radioaktivnost porazdelila v solzni aparat, nebo ust, požiralnik in prebavila, ledvice, jetra, žolčnik in mehur. Vezava tafluprostove kisline na humani serumski albumin *in vitro* je bila 99 % pri koncentraciji tafluprostove kisline 500 ng/ml.

Timolol

Najvišja raven radioaktivnosti v prekatni vodki, povezani s timololom, je bila dosežena po 30 minutah po enkratnem vnosu s ³H radioaktivno označenega timolola (0,5-odstotna raztopina: 20 µl/oko) v obe očesi pri kuncih. Timolol se iz prekatne vodke izloča veliko hitreje kot iz pigmentiranih tkiv šarenice in ciliarnika.

Biotransformacija

Tafluprost

Glavna presnovna pot tafluprosta pri človeku, ki je bila preizkušena *in vitro*, je hidroliza v farmakološko aktivni presnovek, tafluprostovo kislino, ki se naprej presnavlja preko glukuronidacije ali beta oksidacije. Produkta beta oksidacije, 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-tafluprostova kislina, ki sta farmakološko neaktivna, se lahko glukuronirata ali hidroksilirata. Encimski sistem citokroma P450 (CYP) ni vključen v presnovo tafluprostove kisline. Na podlagi študije na tkivu zajčje roženice in s prečiščenimi encimi je glavna esteraza, odgovorna za hidrolizo estra do tafluprostove kisline, karboksil esteraza. K hidrolizi lahko pripomore tudi butilholin esteraza, ne pa tudi acetilholin esteraza.

Timolol

Timolol v jetrih pretežno presnavlja encim CYP2D6 v neaktivni presnovek, ki se v glavnem izloča skozi ledvice.

Izločanje

Tafluprost

Po uporabi ³H-tafluprosta (0,005-odstotna očesna raztopina; 5 µl/oko) enkrat na dan, 21 dni, v obe očesi pri podganah, so približno 87 % skupnega odmerka radioaktivnosti odkrili v izločkih. Odstotek skupnega odmerka, izločenega z urinom, je bil približno 27–38 %, približno 44–58 % odmerka pa se je izločilo z blatom.

Timolol

Navidezni razpolovni čas izločanja iz plazme pri človeku je približno 4 ure. Timolol se izčrpno presnavlja v jetrih, presnovki, kakor tudi 20 % nespremenjenega timolola po peroralni uporabi, pa se izločajo z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Taptiqom

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in farmakokinetičnih očesnih študij ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Očesni in sistemski varnostni profil posamičnih sestavin je dobro opisan.

Tafluprost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, sistemske toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot je ugotovljeno za druge agoniste PGF₂, je imela tudi ponavljajoča se lokalna očesna uporaba tafluprosta pri opicah ireverzibilne učinke na pigmentacijo šarenice in je povzročila reverzibilno povečanje palpebralne fisure.

In vitro so pri koncentraciji tafluprostove kisline, ki je 4- do 40-krat presegala največjo koncentracijo tafluprostove kisline pri človeku, opazili povečanje kontrakcij maternice pri podganah in kuncih.

Uterotonično delovanje tafluprosta ni bilo preizkušeno na preparatih človeške maternice.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile opravljene na podganah in kuncih z intravensko uporabo zdravila. Pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, večji od 12.000-kratnika največje klinične izpostavljenosti na podlagi C_{max} oz. večji od 2.200-kratnika na podlagi AUC, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj.

V običajnih študijah embriofetalnega razvoja je tafluprost povzročil zmanjšanje telesne mase plodov in povečanje postimplantacijskih izgub. Pri podganah je povečal incidenco nepravilnosti okostja, pri kuncih pa incidenco malformacij lobanje, možganov in hrbtenice. V študiji na kuncih je bila plazemska koncentracija tafluprosta in njegovih presnovkov pod mejo določitve.

V študiji pre- in post-natalnega razvoja pri podganah so ob več kot 20-kratnih kliničnih odmerkih pri mladičih ugotovili večjo umrljivost novoskotenih mladičev, manjšo telesno maso in zapoznelo razprtje uhlja.

V poskusih z radioaktivno označenim tafluprostom na podganah je v mleko prišlo približno 0,1 % odmerka, danega lokalno v oko. Ker je razpolovni čas aktivnega presnovka (tafluprostove kisline) v plazmi zelo kratek (presnovek pri človeku po 30 minutah ni zaznaven), večina radioaktivnosti verjetno predstavlja presnovke z majhnim farmakološkim delovanjem ali brez njega. Glede na presnovo tafluprosta in naravnih prostaglandinov je pričakovana peroralna biološka uporabnost zelo majhna.

Timolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80
klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Po prvem odprtju plastenke je rok uporabnosti 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju plastenke:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Plastenke brez vrečke shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna plastenka iz polietilena nizke gostote (LDPE) z belim aplikatorjem (OSD - *ophthalmic squeeze dispenser*; iz polietilena, polipropilena, cikličnega olefinskega kopolimera (COC)) z modro polietilensko zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo, pakirana v vrečko iz aluminijaste/polietilenske folije prevlečene s PET.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatla z 1 ali 3 plastenkami po 3 ml (vsaka zadostuje za uporabo za 1 mesec), 1 plastenka po 5 ml (za 2 meseca) ali 1 plastenka po 7 ml (za 3 mesece).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02062/003-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 10. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2020