

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje: tafluprost 15 mikrogramov in timolol (v obliki maleata) 5 mg.

En enoodmerni vsebnik (0,3 ml) kapljic za oko, raztopine, vsebuje 4,5 mikrograma tafluprosta in 1,5 mg timolola.

Ena kapljica (približno 30 µl) vsebuje približno 0,45 mikrograma tafluprosta in 0,15 mg timolola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 1,3 mg fosfatov, ena kapljica vsebuje približno 0,04 mg fosfatov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapljice za oko, raztopina v enoodmernem vsebniku (kapljice za oko)

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo, ki se ne odzivajo zadostno na topikalne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali prostaglandinske analoge in bi jim kapljice za oko brez konzervansov koristile.

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 enoodmerni vsebnik. Samo za enkratno uporabo; en vsebnik zadošča za zdravljenje obeh oči. Vso neporabljeno raztopino je treba takoj po uporabi zavreči.

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 tafluprostom in timololom niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter, zato je treba zdravilo Taptiqom pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Način uporabe

Okularna uporaba

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 topikalnih očesnih zdravil, 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.

Bolnikom je treba naročiti, naj preprečijo stik vsebnika z očmi ali sosednjimi strukturami, saj lahko na ta način poškodujejo oko (glejte navodilo za uporabo).

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 onesnaženih raztopin lahko resno poškoduje oko in vodi v izgubo vida.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni 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 sinuatrialnim blokom, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ni nadzorovan s srčnim spodbujevalnikom. Očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki:

Kot druge topikalno uporabljene očesne zdravilne učinkovine se tudi tafluprost in timolol absorbirata sistemske. Zaradi betaadrenergične sestavine, timolola, se lahko pojavijo iste vrste srčno-žilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov je po topikalni 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 zaviralci adrenergičnih receptorjev beta oceniti kritično in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je treba biti pozoren na znake poslabšanja teh bolezni in neželene učinke.

Zaradi neugodnega učinka na čas prevajanja je treba zaviralce 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 očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta bolnikom z astmo so poročali o neželenih učinkih na dihala, 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:

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

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

Bolezni roženice:

Očesni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo suhost oči. Pri zdravljenju bolnikov z boleznimi roženice je potrebna previdnost.

Drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:

Učinek na očesni tlak ali znani učinki sistemskih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta se lahko okrepijo, če se timolol (sestavina zdravila Taptiqom) daje bolnikom, ki že prejemajo sistemski zaviralec adrenergičnih receptorjev beta. Odziv teh bolnikov je treba skrbno spremljati. Uporaba dveh topikalnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva.

Glavkom z zaprtim zakotjem:

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

Anafilaktične reakcije:

Med jemanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta so lahko bolniki, ki imajo v anamnezi atopično bolezen 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:

Očesni pripravki z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke zaviralcev 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 las.

S tafluprostom ni izkušenj pri neovaskularnem glavkomu, pri glavkomu z zaprtim ali ozkim zakotjem ali pri kongenitalnem glavkomu. Izkušnje s tafluprostom pri bolnikih z afakijo in bolnikih s pigmentnim ali psevdoeksfoliativnim glavkomom so omejene.

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 zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatikomimetiki in gvanetidinom.

Hipertenzivni odziv na ukinitve klonidina je lahko okrepljen pri jemanju peroralnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Med kombiniranim zdravljenjem z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidin, fluoksetin, paroksetin) in timololom so poročali o okrepljenem sistemskem zaviranju adrenergičnih receptorjev beta (npr. počasnejši srčni utrip, depresija).

Občasno so poročali o midriazi zaradi sočasne uporabe očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Taptiqom pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo 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/novorojenca. 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 zaostalo intrauterino rast pri peroralni uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih pri dajanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta do poroda opazili znake in simptome zaviranja 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

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa ni verjetno, da bi se pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oči v materino mleko izločile zadostne količine za povzročanje kliničnih simptomov zaviranja 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 pri terapevtskih odmerkih tafluprosta v kapljicah za oči ni 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 s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah so z zdravilom Taptiqom 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, so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno ob uporabi posamezne zdravilne učinkovine, bodisi tafluprosta bodisi timolola. Novih neželenih učinkov, specifičnih za zdravilo Taptiqom, 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 topikalno uporabljena očesna zdravila se tudi tafluprost in timolol absorbirata sistemsko. Zaradi tega se lahko pojavijo iste vrste neželenih učinkov kot pri sistemskih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov je po topikalni očesni uporabi manjša kot pri sistemski uporabi. Navedeni neželeni učinki vključujejo reakcije, ki so jih opazili v razredu očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Ob uporabi zdravila Taptiqom 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 so opredelili 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	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zdravilo Taptiqom (kombinacija tafluprosta/timolola)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	občasni	glavobol

Očesne bolezni	pogosti	hiperemija veznice/očesna hiperemija, očesni pruritus, očesne bolečine, spremembe trepalnic (daljša rast, debelina in večje število trepalnic), razbarvanje trepalnic, draženje očesa, občutek tujka v očesu, 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 zdravilno 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 inzult, 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 psoriaze, kožni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	sistemski eritematozni lupus, mialgija, artropatija
Motnje reprodukcije in dojk	Peyroniejeva bolezen, zmanjšana spolna sla, spolne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost, žeja

Zelo redko so poročali o primerih kalcifikacije roženice pri nekaterih bolnikih, ki so imeli hudo poškodovano roženico in so uporabljali kapljice za oči, ki so vsebovale 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

Topikalno preveliko odmerjanje tafluprosta ni verjetno oziroma ni povezano s toksičnostjo.

Obstajajo poročila o primerih nenamerne prevelikega odmerjanja timolola, ki je povzročilo sistemske učinke, podobne tistim, ki so jih opazili pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta, 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, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Taptiqom vsebuje fiksno kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin, tafluprosta in timolola. Ti dve sestavini znižujeta očesni tlak s komplementarnimi mehanizmi delovanja in njuno združeno učinkovanje vodi do dodatnega znižanja očesnega tlaka v primerjavi z delovanjem vsake od spojin 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 zaviralec adrenergičnih receptorjev beta.

Natančen mehanizem delovanja timololijevega maleata pri nizanju 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 iztekanje iz prekatov.

Klinična učinkovitost

V 6-mesečni študiji (n = 400) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo in srednjo vrednostjo nezdravljenega očesnega tlaka od 24 do 26 mmHg, so učinek zdravila Taptiqom (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 zdravilo Taptiqom ni bilo slabše od 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 opazovanem dogodku v 6 mesecih je bilo 8 mm Hg (zmanjšanja v razponu med 7 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 z zadevnimi posamezno uporabljenimi učinkovinami pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo in srednjo vrednostjo nezdravljenega očesnega tlaka od 26 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 ali z nespremenjeno posamezno učinkovino. Srednje dnevno zmanjšanje očesnega tlaka z zdravilom Taptiqom je bilo ob obisku v 6. tednu, ob 3. mesecu (primarni opazovani dogodek 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 do 9 mmHg v primerjalni skupini na monoterapiji s tafluprostom in od 7 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 opazovanem dogodku (3 ali 6 mesecev) in v razponu med 9 in 12 mmHg ob različnih časovnih točkah tekom dneva.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Taptiqom 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 osem dnevnem 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_{0-1ast} (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_{0-1ast} 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 enkratnega dnevnega odmerjanja zdravila Taptiqom v primerjavi z dvakratnim dnevnim odmerjanjem timolola pri monoterapiji.

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 μ l/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 in presnovki se izločajo z urinom poleg 20 % nespremenjenega timolola po peroralni uporabi.

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 topikalna 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 presejala največjo koncentracijo tafluprostove kisline pri človeku, opažali 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 hrbtnice. 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 novoskotelih 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 topikalno 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 vrednosti pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po prvem odprtju vrečke iz folije: 28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Po odprtju vrečke iz folije:

- Enoodmerni vsebnik shranjujte v originalni vrečki iz folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Enoodmerni vsebnik z morebitnim preostankom raztopine zavrzite takoj po uporabi.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enoodmerni vsebnik iz polietilena nizke gostote (LDPE, *low-density polyethylene*), pakiran v vrečko iz folije, narejene iz aluminij-polietilenskega laminata, obložene s papirjem. Polnilni volumen enega enoodmerne vsebnika je 0,3 ml. V vsaki vrečki iz folije je 10 vsebnikov.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: 30 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml in 90 enoodmernih vsebnikov po 0,3 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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

H/ 15/02062/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 10. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 12. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 2. 2021