

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

TAPTIQOM 15 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky v jednodávkovom obale

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje: 15 mikrogramov tafluprostu a 5 mg timololu (ako maleát).

Jeden jednodávkový obal (0,3 ml) očných roztokových kvapiek obsahuje 4,5 mikrogramu tafluprostu a 1,5 mg timololu.

Jedna kvapka (približne 30 µl) obsahuje približne 0,45 mikrogramu tafluprostu a 0,15 mg timololu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 1,3 mg fosforečnanov a jedna kvapka obsahuje približne 0,04 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky v jednodávkovom obale (očné kvapky).

Číry, bezfarebný roztok s pH 6,0 – 6,7 a osmolalitou 290 – 370 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, ktorí dostatočne nereagujú na topickú monoterapiu betablokátormi alebo analógmi prostaglandínu a potrebujú kombinovanú liečbu, a pre ktorých by očné roztokové kvapky bez konzervačných látok boli prínosom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná liečba je jedna kvapka do spojovkového vaku postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

V prípade vynechania jednej dávky má liečba pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu. Dávka nesmie presiahnuť jednu kvapku do postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

TAPTIQOM je sterilný roztok bez konzervačných látok, balený v jednodávkovom obale. Len na jednorazové použitie – jedno balenie postačuje na liečbu oboch očí. Nepoužitý roztok sa má bezprostredne po použití zlikvidovať.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť TAPTIQOMU u detí a dospelievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

TAPTIQOM sa neodporúča používať u detí a dospelievajúcich vo veku do 18 rokov.

#### *Použitie u starších pacientov*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

#### *Použitie pri poškodení funkcie obličiek/pečene*

Očné roztokové kvapky s tafluprostom a timololom sa neskúmali u pacientov s poškodením funkcie obličiek/pečene, preto sa TAPTIQOM má u týchto pacientov používať so zvýšenou opatrnosťou.

#### Spôsob podávania

Podanie do oka.

Aby sa znížilo riziko stmavnutia kože na očnom viečku, pacienti si majú utrieť zvyšok roztoku z kože.

Systémová absorpcia sa zníži pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo pri privretí očných viečok na 2 minúty. To môže viesť ku zníženiu systémových vedľajších účinkov a zvýšeniu lokálneho pôsobenia.

Ak sa používa viac topických oftalmologických liekov, majú sa podávať s odstupom aspoň 5 minút.

Pred podaním očných roztokových kvapiek sa majú kontaktné šošovky vybrať. Znova ich možno nasadiť po 15 minútach.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby zabránili kontaktu obalu s okom alebo okolitým štruktúrami, lebo to môže spôsobiť poranenie oka (pozri pokyny na použitie).

Pacientov je takisto potrebné upozorniť, že očné roztoky sa pri nesprávnej manipulácii môžu kontaminovať bežnými baktériami, ktoré spôsobujú infekcie očí. Pri použití kontaminovaných roztokov môže dôjsť ku vážnemu poškodeniu oka a následnej strate zraku.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, závažná chronická obštrukčná choroba pľúc.

Sínusová bradykardia, syndróm chorého sínusu vrátane sinoatriálnej blokády, atrioventrikulárna blokáda druhého alebo tretieho stupňa bez kardiostimulátora. Zjavné srdcové zlyhanie, kardiogénny šok.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Systémové účinky:*

Tak ako iné topicky podávané oftalmologické látky, tafluprost a timolol sa absorbujú systémovo. V dôsledku betaadrenergnej zložky timololu sa môžu vyskytnúť rovnaké druhy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových betaadrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní. Informácie o znížení systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti:*

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína a srdcové zlyhanie) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi kriticky posúdiť a má sa zväžiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na negatívny účinok na kondukčný čas sa majú betablokátory podávať pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa len so zvýšenou opatrnosťou.

*Poruchy ciev:*

Pacienti s ťažkou poruchou/chorobou periférnej cirkulácie (napr. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

*Poruchy dýchacej sústavy:*

V dôsledku bronchospazmu boli u pacientov s astmou po podaní niektorých oftalmologických betablokátorov hlásené respiračné reakcie, vrátane smrti. TAPTIQOM sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), a to len vtedy, keď potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

*Hypoglykémia/diabetes:*

Betablokátoary sa majú podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s labilným diabetom, pretože betablokátoary môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátoary môžu taktiež maskovať prejavy hypertyreózy. Náhle ukončenie liečby betablokátoarmi môže vyvolať zhoršenie príznakov.

*Ochorenia rohovky:*

Oftalmologické betablokátoary môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

*Iné betablokátoary:*

Účinok na vnútroočný tlak alebo známy účinok systémovej betablokády môže byť zosilnený, ak sa timolol (zložka TAPTIQOMU) podá pacientom, ktorí už dostávajú systémový betablokátoar. Reakcia týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Použitie dvoch topických betaadrenergických blokátoarov sa neodporúča.

*Glaukóm s uzavretým uhlom:*

Bezprostredným cieľom liečby pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom je znova otvoriť uhol. To si vyžaduje zúženie zrenice pomocou miotika. Timolol má len malý alebo žiadny účinok na zrenicu. Keď sa timolol používa na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri glaukóme s uzavretým uhlom, má sa použiť s miotikom a nie samostatne.

*Anafylaktické reakcie:*

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo so závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze, ktorí užívajú betablokátoary, môžu byť reaktívnejší na opakované vystavenie týmto alergénom a nemusia reagovať na bežné dávky adrenalínu používaného na liečbu anafylaktických reakcií.

*Odlúčenie ciefovky:*

Odlúčenie ciefovky bolo hlásené pri podaní vodnej supresívnej liečby (napr. timololu, acetazolamidu) po vykonaní filtrácie.

*Chirurgická anestézia:*

Betablokujúce oftalmologické prípravky môžu blokovat' účinky systémových betaagonistov, napr. adrenalínu. Anestéziológ má byť informovaný o tom, že pacient dostáva timolol.

Pred začiatkom liečby má byť pacient informovaný o možnom raste mihalníc, stmavnutí kože na očných viečkach a zvýšení pigmentácie dúhovky, ktoré súvisia s liečbou tafluprostom. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť ku rozdielnemu vzhľadu očí, ak sa lieči iba jedno oko.

Zmena pigmentácie dúhovky nastáva pomaly a niekoľko mesiacov nemusí byť viditeľná. Zmena farby oka sa pozorovala prevažne u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, napr. modrohnedou, sivohnedou, žltohnedou a zelenohnedou. Riziko doživotnej heterochromie medzi očami v jednostranných prípadoch je zrejme.

Existuje možnosť rastu ochlpenia na miestach, kde dochádza ku opakovanému kontaktu roztoku tafluprostu s povrchom kože.

Nie sú žiadne skúsenosti s tafluprostom pri neovaskulárnom glaukóme, glaukóme s uzavretým uhlom, glaukóme so zúženým uhlom a vrodennom glaukóme. Skúsenosti s tafluprostom u afakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudoexfoliatívnom glaukóme sú obmedzené.

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri používaní tafluprostu u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo šošovkami prednej komory alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi na vznik cystického makulárneho edému alebo iritídy/uveitídy.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Existuje potenciál, že aditívne účinky budú viesť ku hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii, keď sa roztok oftalmologických betablokátorov podáva súbežne s perorálnymi blokátormi vápnikových kanálov, betaadrenergými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), digitalisovými glykozidmi, parasympatomimetikami a guanetidínom.

Perorálne betaadrenergné blokátory môžu zhoršiť spontánnu hypertenziu (rebound fenomén), ku ktorej môže dôjsť po vysadení klonidínu.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížený srdcový pulz, depresia). Príležitostne bola hlásená mydriáza v dôsledku súbežného používania oftalmologických betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití TAPTIQOMU u gravidných žien.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby TAPTIQOMOM.

TAPTIQOM sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné (ak nie sú dostupné iné metódy liečby).

##### *Tafluprost:*

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tafluprostu u gravidných žien. Tafluprost môže mať škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo na plod/novorodenca. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

##### *Timolol:*

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Informácie o znížení systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformatívne účinky, ale preukázali riziko oneskorenia vnútromaternicového rastu, ak sa betablokátor podávajú perorálne. Prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) sa tiež pozorovali u novorodencov, ak sa betablokátor podávali až do pôrodu. Ak sa TAPTIQOM podáva až do pôrodu, novorodenec sa má počas prvých dní života pozorne monitorovať.

##### Dojčenie

Betablokátor sa vylučujú do ľudského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných roztokových kvapkách je však nepravdepodobné, že by sa do materského mlieka dostalo významné množstvo, ktoré by mohlo spôsobiť klinické príznaky betablokády u dojčaťa. Informácie o znížení systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Nie je známe, či sa tafluprost a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tafluprostu a/alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobné informácie, pozri časť 5.3). Pri terapeutických dávkach tafluprostu v očných roztokových kvapkách je však nepravdepodobné, že by sa do materského mlieka dostalo významné množstvo, ktoré by mohlo spôsobiť klinické príznaky u dojčiat.

Ako preventívne opatrenie sa laktácia neodporúča, ak je potrebná liečba TAPTIQOMOM.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch TAPTIQOMU na fertilitu u človeka.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve TAPTIQOMU na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa po podaní kvapiek vyskytnú nežiaduce reakcie, napríklad prechodné rozmazané videnie, pacient nemá viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nebude cítiť dobre a nevyjasní sa mu zrak.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách sa TAPTIQOMOM liečilo viac než 484 pacientov. Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom súvisiacim s liečbou bola hyperémia spojovky/oka. Vyskytla sa približne u 7 % pacientov, ktorí sa zúčastnili na klinických štúdiách v Európe, vo väčšine prípadov bola mierna a u 1,2 % pacientov súvisela s ukončením liečby.

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách s TAPTIQOMOM boli obmedzené na reakcie, ktoré už boli hlásené pre ktorýkoľvek zo samostatných liečiv, tafluprost alebo timolol. V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce reakcie špecifické pre TAPTIQOM. Väčšina hlásených nežiaducich reakcií sa týkala očí, bola mierna alebo stredne závažná a žiadna z nich nebola závažná.

Tak ako iné topicky podávané oftalmologické látky, tafluprost a timolol sa absorbujú systémovo. To môže spôsobovať podobné nežiaduce účinky ako v prípade systémových betablokátorov. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickom očnéom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v triede oftalmologických betablokátorov.

V klinických skúšaníach s TAPTIQOMOM boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (v rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie). Frekvencia možných nežiaducich reakcií uvedených ďalej je definovaná takto:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme	Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

#### **TAPTIQOM (kombinácia tafluprostu/timololu)**

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<b>Poruchy nervového systému</b>	Menej časté	Bolesť hlavy.

<b>Poruchy oka</b>	Časté	Hyperémia spojovky/oka, svrbenie oka, bolesť oka, zmena mihalníc (predĺženie, zhrubnutie a zvýšenie počtu), zmena farby mihalníc, podráždenie oka, pocit cudzieho telesa v očiach, rozmazané videnie, fotofóbia.
	Menej časté	Abnormálny pocit v oku, suchosť oka, nepríjemný pocit v oku, konjunktivitída, erytém očného viečka, očná alergia, edém očného viečka, povrchová škvritá keratitída, zvýšené slzenie, zápal prednej komory, astenopia, blefaritída.

Ďalej sú uvedené ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v prípade jedného z liečiv (tafluprostu alebo timololu) a môžu sa potenciálne vyskytnúť aj pri liečbe TAPTIQOMOM:

#### Tafluprost

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie
<b>Poruchy oka</b>	Znížená ostrosť zraku, zvýšená pigmentácia dúhovky, pigmentácia okrajov očných viečok, edém spojovky, výtok z oka, mechúrik v prednej očnej komore, začervenanie prednej komory, alergická konjunktivitída, pigmentácia spojovky, konjunktiválne folikuly, prehlbenie záhybu na očné viečko, iritída/uveitída, makulárny edém/cystoidný makulárny edém.
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Hypertrichóza očného viečka.
<b>Poruchy dýchacej sústavy</b>	Zhoršenie astmy, dyspnoe.

#### Timolol

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Prejavy a príznaky alergických reakcií, vrátane angioedému, urtikárie, lokalizovanej a generalizovanej vyrážky, anafylaxie, pruritu.
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia.
<b>Psychické poruchy</b>	Depresia, nespavosť, nočné mory, strata pamäti, nervozita, halucinácie.
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závraty, synkopa, parestézia, zvýšený výskyt prejavov a príznakov ťažkej myasténie, cievna mozgová príhoda, mozgová ischémia.

<b>Poruchy oka</b>	Keratitída, znížená citlivosť rohovky, poruchy zraku vrátane refrakčných zmien (v dôsledku vysadenia miotickej liečby v niektorých prípadoch), ptóza, diplopia, odlúčenie cievy po chirurgickom zákroku filtrácie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), slzenie, erózia rohovky.
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus.
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Bradykardia, bolesť na hrudníku, palpitácia, edém, arytmia, kongestívne zlyhanie srdca, zastavenie srdca, srdcová blokáda, atrioventrikulárna blokáda, srdcové zlyhanie.
<b>Poruchy ciev</b>	Hypotenzia, klaudikácia, Raynaudov fenomén, studené ruky a nohy.
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Dyspnoe, bronchospazmus (prevažne u pacientov s existujúcim bronchospastickým ochorením), zlyhanie dýchania, kašeľ.
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea, dyspepsia, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, bolesť brucha, vracanie.
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Alopécia, psoriatická vyrážka alebo zhoršenie psoriázy, kožná vyrážka.
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Systémový lupus erythematosus, myalgia, artropatia.
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Peyronieho choroba, znížené libido, sexuálna dysfunkcia.
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Asténia/únava, smäd.

Prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s používaním očných roztokových kvapiek s obsahom fosfátu boli veľmi zriedkavo hlásené u niektorých pacientov s významným poškodením rohovky.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### 4.9 Predávkovanie

Nie je pravdepodobné, že by sa vyskytlo topické predávkovanie tafluprostom alebo, že by súviselo s toxicitou.

Existujú hlásenia o neúmyselnom predávkovaní timololom, ktoré malo za následok systémové účinky podobné účinkom pozorovaným pri systémových betaadrenergických blokátoroch, ako sú závraty, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zástava srdca (pozri aj časť 4.8).

Ak dôjde ku predávkovaniu TAPTIQOMOM, liečba má byť symptomatická a podporná. Timolol nie je ľahko dialyzovateľný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotiká, betablokátory, ATC kód: S01ED51

#### Mechanizmus účinku

TAPTIQOM je fixnou kombináciou dvoch liečiv, tafluprostu a timololu. Tieto dve liečivá znižujú vnútroočný tlak prostredníctvom doplnkového mechanizmu účinku, pričom tento kombinovaný účinok vedie ku dodatočnému zníženiu vnútroočného tlaku v porovnaní so samostatným použitím jednej zo zložiek.

Tafluprost je fluoridovaný analóg prostaglandínu F<sub>2α</sub>. Kyselina tafluprostová, biologicky aktívny metabolit tafluprostu, je vysoko účinný a selektívny agonista ľudského prostanoidného FP receptora. Farmakodynamické štúdie u opíc naznačujú, že tafluprost znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku komorového moku uveosklerálnou cestou.

Timolólíum-hydrogenmaleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólíum-hydrogenmaleátu pri znižovaní vnútroočného tlaku nie je v súčasnosti úplne známy, fluoresceínová štúdia a tonografické štúdie však naznačujú, že hlavný účinok môže súvisieť so znížením tvorby komorového moku. V niektorých štúdiách sa však pozoroval aj mierny nárast odtoku.

#### Klinická účinnosť

V 6-mesačnej štúdií (n = 400) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo vnútroočnou hypertenziou s priemernou hodnotou neliečeného vnútroočného tlaku medzi 24 a 26 mmHg sa účinok TAPTIQOMU (jedenkrát denne ráno) na zníženie vnútroočného tlaku porovnával so súčasným podávaním 0,0015 % tafluprostu (jedenkrát denne ráno) a 0,5 % timololu (dvakrát denne). TAPTIQOM bol neinferiorný v porovnaní s účinkom súbežne podávaného 0,0015 % tafluprostu a 0,5 % timololu pri použití všeobecne používaného prahu neinferiority 1,5 mmHg vo všetkých časových bodoch a pri všetkých vyšetreniach. Priemerný denný pokles vnútroočného tlaku oproti východiskovej hodnote bol v oboch ramenách 8 mmHg v primárnom koncovom bode 6 mesiacov (znížený rozsah 7 až 9 mmHg v oboch ramenách v rôznych časových bodoch počas dňa pri vyšetreniach v rámci štúdie).

V ďalšej 6-mesačnej štúdií (n = 564) sa TAPTIQOM porovnával s príslušnými monoterapiami u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo vnútroočnou hypertenziou s priemernou hodnotou neliečeného vnútroočného tlaku medzi 26 a 27 mmHg. Pacienti, ktorých liečba 0,0015 % tafluprostom (vnútroočný tlak 20 mmHg alebo vyšší pri liečbe) alebo 0,5 % timololom (vnútroočný tlak 22 mmHg alebo vyšší pri liečbe) bola nedostatočná, boli randomizovaní na liečbu TAPTIQOMOM alebo rovnakou monoterapiou. Priemerné denné zníženie vnútroočného tlaku pri liečbe TAPTIQOMOM bolo počas vyšetrení po 6 týždňoch, 3 mesiacoch (primárny koncový bod účinnosti) a 6 mesiacoch štatisticky superiorne v porovnaní s tafluprostom podávaným jedenkrát denne ráno alebo timololom podávaným dvakrát denne. Priemerné denné zníženie vnútroočného tlaku po 3 mesiacoch liečby TAPTIQOMOM oproti východiskovej hodnote bolo 9 mmHg v porovnaní so znížením o 7 mmHg pozorovaným v prípade oboch monoterapií. Zníženie vnútroočného tlaku pri liečbe TAPTIQOMOM v rôznych časových bodoch počas dňa v rámci vyšetrení bolo v rozsahu 8 až 9 mmHg v prípade porovnávacjej skupiny s monoterapiou tafluprostom a 7 až 9 mmHg v prípade porovnávacjej skupiny s monoterapiou timololom.

Kombinované údaje od pacientov liečených TAPTIQOMOM s vysokou východiskovou hodnotou vnútroočného tlaku 26 mmHg (denný priemer) alebo vyššou z týchto dvoch hlavných štúdií (n = 168) preukázali, že priemerné denné zníženie vnútroočného tlaku bolo 10 mmHg v primárnom koncovom bode (3 alebo 6 mesiacov) v rozsahu 9 až 12 mmHg v rôznych časových bodoch počas dňa.



Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TAPTIQOMOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Koncentrácie kyseliny tafluprostovej a timololu v plazme sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovej očnej dávke a opakovaných očných dávkach počas ôsmich dní v prípade TAPTIQOMU (jedenkrát denne), 0,0015 % tafluprostu (jedenkrát denne) a 0,5 % timololu (dvakrát denne). Koncentrácia kyseliny tafluprostovej v plazme dosiahla maximum 10 minút po podaní a klesla pod dolnú hranicu detegovateľnosti (10 pg/ml) do 30 minút od podania TAPTIQOMU. Akumulácia kyseliny tafluprostovej bola zanedbateľná a priemerná hodnota  $AUC_{0-12h}$  (monoterapia:  $4,45 \pm 2,57$  pg·h/ml; TAPTIQOM:  $3,60 \pm 3,70$  pg·h/ml) i priemerná hodnota  $C_{max}$  (monoterapia:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; TAPTIQOM:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) kyseliny tafluprostovej v deň 8 boli o niečo nižšie v prípade TAPTIQOMU ako v prípade monoterapie tafluprostom. Koncentrácia timololu v plazme dosiahla maximum pri mediánových hodnotách  $T_{max}$  15 minút v deň 1, a 37,5 minúty v deň 8 po podaní dávky TAPTIQOMU. Priemerná hodnota  $AUC_{0-12h}$  (monoterapia:  $5\,750 \pm 2\,440$  pg·h/ml; TAPTIQOM:  $4\,560 \pm 2\,980$  pg·h/ml) i priemerná hodnota  $C_{max}$  (monoterapia:  $1\,100 \pm 550$  pg/ml; TAPTIQOM:  $840 \pm 520$  pg/ml) timololu v deň 8 boli o niečo nižšie v prípade TAPTIQOMU ako v prípade monoterapie timololom. Zdá sa, že nižšia hladina timololu v plazme v prípade TAPTIQOMU je dôsledkom dávkovania TAPTIQOMU jedenkrát denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne v prípade monoterapie timololom.

Tafluprost a timolol sa absorbujú cez rohovku. U králikov bola penetrácia tafluprostu z TAPTIQOMU cez rohovku po jednotlivých instiláciách podobná ako v prípade monoterapie tafluprostom, kým penetrácia timololu z TAPTIQOMU bola o niečo nižšia ako pri monoterapii timololom. V prípade kyseliny tafluprostovej bola hodnota  $AUC_{4h}$  po podaní TAPTIQOMU  $7,5$  ng·h/ml a po podaní samostatného tafluprostu  $7,7$  ng·h/ml. V prípade timololu bola hodnota  $AUC_{4h}$  po podaní TAPTIQOMU  $585$  ng·h/ml a po podaní samostatného timololu  $737$  ng·h/ml. Hodnota  $T_{max}$  kyseliny tafluprostovej bola 60 minút v prípade TAPTIQOMU i samostatného tafluprostu, kým hodnota  $T_{max}$  timololu bola 60 minút v prípade TAPTIQOMU a 30 minút v prípade samostatného timololu.

### Distribúcia

#### Tafluprost

U opíc sa nepozorovala žiadna špecifická distribúcia rádioaktívne označeného tafluprostu v dúhovke a ciliárnom teliesku ani v cieľovke, vrátane sietnicového pigmentového epitelu, čo poukazuje na nízku afinitu pre melanínový pigment. V celotelovej autorádiografickej štúdií na potkanoch sa najvyššia koncentrácia rádioaktivity pozorovala v rohovke, potom v očných viečkach, sklovci a dúhovke. Mimo oka sa rádioaktivita distribuovala do slzného aparátu, podnebia, pažeráka a gastrointestinálneho traktu, obličiek, pečene, žlčníka a močového mechúra. Väzba kyseliny tafluprostovej na ľudský sérový albumín *in vitro* bola pri 500 ng/ml kyseliny tafluprostovej 99 %.

#### Timolol

U králikov sa maximálna úroveň rádioaktivity súvisiacej s timololom v komorovom moku dosiahla po 30 minútach od jednotlivého podania  $^3H$ -rádioaktívne označeného timololu (0,5 % roztok: 20  $\mu$ l/oko) do oboch očí. Timolol sa eliminuje z komorového moku omnoho rýchlejšie ako z pigmentovaných tkanív dúhovky a ciliárneho telieska.

### Biotransformácia

#### Tafluprost

Hlavná metabolická cesta tafluprostu u ľudí, ktorá sa testovala *in vitro*, je hydrolýza na farmakologicky aktívny metabolit kyseliny tafluprostovej, ktorá sa ďalej metabolizuje glukuronidáciou alebo betaoxidáciou. Produkty betaoxidácie kyselina 1,2-dinor tafluprostová a kyselina 1,2,3,4-tetranor tafluprostová, ktoré sú farmakologicky neaktívne, môžu byť glukuronidované alebo

hydroxylované. Enzymový systém cytochrómu P450 (CYP) sa nezúčastňuje na metabolizme kyseliny tafluprostovej. Na základe štúdie tkaniva rohovky králikov s purifikovanými enzýmami je hlavnou esterázou zodpovednou za hydrolýzu esteru na kyselinu tafluprostovú karboxylesteráza. Ku hydrolýze môžu prispievať aj butylcholínesteráza, nie však acetylcholínesteráza.

#### Timolol

Timolol sa metabolizuje v pečeni primárne prostredníctvom enzýmu CYP2D6 na neaktívne metabolity, ktoré sa primárne vylučujú obličkami.

#### Eliminácia

##### Tafluprost

Po podávaní <sup>3</sup>H-tafluprostu (0,005 % oftalmologický roztok; 5 µl/oko) jedenkrát denne počas 21 dní do oboch očí potkanov sa približne 87 % celkovej rádioaktívnej dávky objavilo v exkrementoch. Približne 27-38 % celkovej dávky sa vylúčilo v moči a približne 44 – 58 % dávky sa vylúčilo v stolici.

##### Timolol

Zjavný polčas eliminácie z ľudskej plazmy je približne 4 hodiny. Timolol sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni a metabolity sa vylučujú v moči spolu s 20 % nezmeneného timololu po perorálnom podaní.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### TAPTIOOM

Predklinické údaje získané na základe štúdie toxicity po opakovanom podávaní a farmakokinetických štúdií očí neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek je dobre stanovený.

#### Tafluprost

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom systémovom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tak ako pri iných agonistoch PGF<sub>2</sub>, opakované topické očné podávanie dávky tafluprostu opiciam vyvolalo ireverzibilné účinky na pigmentáciu dúhovky a reverzibilné zväčšenie očnej štrbiny.

Zvýšené kontrakcie maternice potkanov a králikov sa pozorovali *in vitro* pri koncentrácii kyseliny tafluprostovej, ktorá presiahla 4 až 40-násobok maximálnej koncentrácie kyseliny tafluprostovej v plazme u ľudí. Uterotonický účinok tafluprostu sa netestoval na preparátoch ľudskej maternice.

Na potkanoch a králikoch sa vykonali štúdie reprodukčnej toxicity po intravenóznom podaní.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo skorý embryonálny vývin pri systémovej expozícii, ktorá je viac ako 12 000-násobkom maximálnej klinickej expozície na základe hodnoty C<sub>max</sub> alebo viac ako 2 200-násobkom na základe hodnoty AUC.

V obvyklých embryo-fetálnych vývinových štúdiách tafluprost spôsobil zníženie telesnej hmotnosti plodu a zvýšenie postimplantačných strát. Tafluprost zvýšil výskyt skeletálnych abnormalít u potkanov, ako aj výskyt malformácií lebky, mozgu a miechy u králikov. V štúdiu na králikoch boli hodnoty tafluprostu a jeho metabolitov v plazme pod úrovňou kvantifikácie.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov sa pozorovala zvýšená mortalita narodených mláďat, znížená telesná hmotnosť a oneskorený vývin ušnic u potomstva pri dávkach tafluprostu vyšších ako 20-násobok klinickej dávky.

Pokusy na potkanoch s rádioaktívne označeným tafluprostom preukázali, že asi 0,1 % topicky aplikovanej dávky do očí prešlo do mlieka. Keďže je polčas aktívneho metabolitu (kyselina tafluprostová) v plazme veľmi krátky (nedetegovateľný po 30 minútach u ľudí), väčšinu rádioaktivity pravdepodobne predstavovali metabolity s nízkym alebo žiadnym farmakologickým účinkom. Na

základe metabolizmu tafluprostu a prirodzených prostaglandínov sa očakáva veľmi nízka perorálna biologická dostupnosť.

### Timolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

glycerol  
hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát  
edetan disodný  
polysorbát 80  
kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný na úpravu pH  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky  
Po prvom otvorení fóliového vrečka: 28 dní.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Po otvorení fóliového vrečka:

- Jednodávkové obaly uchovávajú sa v pôvodnom fóliovom vrečku na ochranu pred svetlom.
- Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
- Otvorený jednodávkový obal so zvýšeným roztokom zlikvidujte ihneď po použití.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jednodávkové obaly z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) balené vo fóliovom vrečku vyrobenom z hliníkovo-polyetylénového laminátu potiahnutého papierom. Každý jednodávkový obal má plniaci objem 0,3 ml a v každom fóliovom vrečku je 10 obalov.

Dostupné sú tieto veľkosti balení: 30 x 0,3 ml jednodávkový obal a 90 x 0,3 ml jednodávkový obal.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Fínsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0038/15-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. januára 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. októbra 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2021