

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TAPTIQOM 15 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 15 mikrogramov tafluprostu a 5 mg timololu (ako timolólium-hydrogenmaleát).

Jedna kvapka (približne 0,03 ml) obsahuje približne 0,45 mikrogramu tafluprostu a 0,15 mg timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky).

Číry, bezfarebný roztok, prakticky bez viditeľných častíc 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 monoterapiu lokálnymi betablokátormi alebo analógmi prostaglandínu.

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 nemá byť viac ako jedna kvapka do postihnutého oka/očí jedenkrát denne.

TAPTIQOM je sterilný roztok bez konzervačných látok, balený vo viacdávkovom obale.

Pediatrická populácia

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

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

Použitie u starších pacientov

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Použitie pri poškodení funkcie obličiek/pečene

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

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Pacienti musia byť informovaní o správnej manipulácii s fľaškou. Pred prvým použitím si má pacient ešte pred podaním kvapky do oka, najprv nacvičiť použitie fľašky mimo oka tak, aby pomalým stlačením dosiahol kvapnutie jedinej kvapky. Pacient má nacvičovať dovedy, kým si nebude istý, že vie na jedenkrát podať jednu kvapku.

Pacientov treba poučiť, aby sa nedotýkali fľaškou oka alebo okolia oka, aby nedošlo k poraneniu oka.

Pacientov treba poučiť, aby sa špičkou aplikátora fľašky nedotýkali viečok, okolia oka ani iných povrchov. Zvyšková tekutina, ktorá zostane v špičke kvapkadla po aplikácii očných kvapiek sa má pretrepaním fľašky ihneď striasť smerom nadol. Špičky kvapkadla sa netreba dotýkať, ani sa nemá utierať.

Pacientov treba tiež poučiť, že očné roztoky sa môžu pri nesprávnej manipulácii kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie očí. Pri použití kontaminovaných roztokov môže dôjsť k vážnemu poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Aby sa znížilo riziko stmavnutia kože očnému viečka, pacienti si majú zotrieť zvyšný roztok z kože.

Systémová absorpcia sa zníži pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo po privretí očných viečok na 2 minúty. Môže to znížiť systémové vedľajšie účinky a zvýšiť lokálne pôsobenie.

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, každý sa má podať s odstupom aspoň 5 minút.

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

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 anamnéza bronchiálnej astmy, ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky:

Tak ako iné, lokálne podávané, očné látky, tafluprost a timolol sa absorbujú systémovo. V dôsledku beta-adrenergnej zložky timololu sa môžu vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových beta-adrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom 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 seriózne posúdiť a má sa zväziť 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 s opatrnosťou.

Poruchy ciev:

Pacienti s ťažkou poruchou/chorobou periférnej cirkulácie (t.j. ťažké formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatrnosťou.

Poruchy dýchacej sústavy:

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

Hypoglykémia/diabetes:

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

Betablokátery môžu taktiež maskovať prejavy hypertyreózy. Náhle ukončenie liečby betablokátorami môže vyvolať zhoršenie príznakov.

Ochorenia rohovky:

Očné betablokátery môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

Iné betablokátery:

Účinok na vnútroočný tlak alebo známy účinok systémovej betablokády sa môže zosilniť, ak sa timolol (zložka TAPTIQOMU) podá pacientom, ktorí už dostávajú systémový betablokátor. Reakcia týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Použitie dvoch lokálnych beta-adrenergých blokátorov 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. Ak sa timolol používa pri glaukóme s uzavretým uhlom na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku, má sa používať s miotikom a nie samostatne.

Anafylaktické reakcie:

Pacienti s anamnézou atopie alebo anamnézou ťažkej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény, ktorí užívajú betablokátery, môžu byť reaktívnejší na opakované vystavenie týmto alergénom a nemusia reagovať na bežné dávky adrenalínu používané na liečbu anafylaktických reakcií.

Odlúpenie ciefovky:

Odlúpenie ciefovky bolo hlásené po filtračných procedúrach pri podaní vodnej supresívnej liečby (napr. timololu, acetazolamidu).

Chirurgická anestézia:

Betablokujúce očné lieky 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 očných rias, stmavnutí kože na očných viečkach a zvýšení pigmentácie dúhovky, ktoré súvisia s liečbou tafluprostom. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu mať za následok rozdielny vzhľad očí, ak sa lieči len 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. V jednostranných prípadoch je riziko doživotnej heterochromie medzi očami zrejme.

Na miestach, kde dochádza ku opakovanému kontaktu roztoku tafluprostu s povrchom kože môže dôjsť k rastu chĺpkov.

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s tafluprostom pri neovaskulárnom glaukóme, glaukóme s uzavretým uhlom, glaukóme so zúženým uhlom a vrodenom glaukóme. Skúsenosti s tafluprostom u afakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudoexfoliatívnom glaukóme sú obmedzené.

Opatrnosť sa odporúča 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.

Pri súčasnom podávaní očného betablokátora s blokátormi kalciového kanála, beta-adrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), digitalisovými glykozidmi, parasympatomimetikami a guanetidínom sa môžu objaviť aditívne účinky, ktoré vedú k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii.

Perorálne beta-adrenergné blokátory môžu zhoršiť spontánnu (rebound) hypertenziu, ktorá môže nastať po vysadení klonidínu.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidínom, fluoxetínom, paroxetínom) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená srdcová frekvencia, depresia).

Príležitostne bola hlásená mydriáza v dôsledku súbežného používania očných 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 možnosti 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 malformačné účinky, ale poukazujú na riziko spomalenia vnútromaternicového rastu, ak sa betablokátory podávajú perorálne. Okrem toho sa prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) pozorovali u novorodencov, ak sa betablokátory podávali až do pôrodu. Ak sa TAPTIQOM podáva až do pôrodu, novorodenec sa má počas prvých dní života pozorne monitorovať.

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných 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 kvapkách je však nepravdepodobné, že by sa do materského mlieka dostalo významné množstvo, ktoré by mohlo spôsobiť klinické príznaky u dojčaťa.

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

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch TAPTIQOMU na fertilitu 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 ako je 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 v jednodávkovom obale liečilo viac než 484 pacientov. Najčastejšie uvádzaným nežiaducim účinkom súvisiacim s liečbou bola spojovková/očná hyperémia. 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 použitím TAPTIQOMU v jednodávkovom obale boli obmedzené na tie, ktoré už boli hlásené pre ktorékoľvek zo samostatných liečiv, tafluprost alebo timolol. V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce reakcie špecifické pre TAPTIQOM v jednodávkovom obale. Väčšina hlásených nežiaducich reakcií sa týkala očí, bola miernej alebo strednej závažnosti a žiadna z nich nebola ťažká.

Tak ako iné lokálne 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 lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v triede očných betablokátorov.

V klinických skúšaní s TAPTIQOMOM v jednodávkovom obale 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	z dostupných údajov

TAPTIQOM (kombinácia tafluprostu/timololu)

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy nervového systému	Menej časté	Bolesť hlavy.

Poruchy oka	Časté	Spojovková/očná hyperémia, svrbenie oka, bolesť oka, zmena očných rias (predĺženie, zhrubnutie a zvýšenie počtu rias), zmena farby očných rias, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, rozmazané videnie, fotofóbia.
	Menej časté	Neobvyklý 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
Poruchy oka	Znížená ostrosť videnia, zvýšená pigmentácia dúhovky, pigmentácia okrajov očných viečok, edém spojovky, výtok z oka, bunky v prednej očnej komore, začervenanie prednej komory, alergická konjunktivitída, pigmentácia spojovky, konjunktiválne folikuly, prehĺbenie záhybu na očnom viečku, iritída/uveitída, makulárny edém/cystoidný makulárny edém.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypertrichóza očného viečka.
Poruchy dýchacej sústavy	Zhoršenie astmy, dyspnoe.

Timolol

Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Prejavy a príznaky alergických reakcií, vrátane angioedému, urtikária, lokalizovaná a generalizovaná vyrážka, anafylaxia, pruritus.
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia.
Psychické poruchy	Depresia, nespavosť, nočné mory, strata pamäti, nervozita, halucinácie.
Poruchy nervového systému	Závraty, synkopa, parestézia, zvýšený výskyt prejavov a príznakov ťažkej myasténie, cievna mozgová príhoda, mozgová ischémia.

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

Prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosfáty 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

Lokálne predávkovanie tafluprostom je nepravdepodobné ako aj to, že by súviselo s toxicitou.

Boli hlásené prípady neúmyselného predávkovania timololom, ktorého výsledkom boli systémové účinky podobné účinkom pozorovaným pri systémových beta-adrenergických blokátoroch, ako sú závraty, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zastavenie srdca (pozri tiež 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: antiglaukomatiká a miotiká, betablokátory, ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

TAPTIQOM je fixnou kombináciou dvoch liečiv, tafluprostu a timololu. Tieto dve liečivá znižujú vnútroočný tlak (VOT) prostredníctvom dopĺňujúceho mechanizmu účinku a ich kombinovaný účinok vedie ku dodatočnému zníženiu VOT v porovnaní so samostatným použitím jednej zo zložiek.

Tafluprost je fluoridovaný analóg prostaglandínu F_{2α}. Kyselina tafluprostová, biologicky aktívny metabolit tafluprostu, je vysoko účinný a selektívny agonista ľudského prostanoidného FP receptora. Farmakodynamické štúdie na opiciach naznačujú, že tafluprost znižuje vnútroočný tlak zvyšovaním odtoku komorového moku uveosklerálnou cestou.

Timolólium-hydrogen-maleát je neselektívny blokátor beta-adrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólium-hydrogen-maleátu pri znižovaní vnútroočného tlaku nie je v súčasnosti úplne známy, hoci fluoresceínová štúdia a tonografické štúdie naznačujú, že hlavný účinok môže súvisieť so zníženou tvorbou komorového moku. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo aj mierne zvýšenie odtoku.

Klinická účinnosť

V 6-mesačnej štúdií (n = 400) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou s priemernou hodnotou neliečeného vnútroočného tlaku medzi 24 - 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 návštevách. Priemerné denné zníženie vnútroočného tlaku oproti východiskovej hodnote bolo v oboch skupinách 8 mmHg v primárnom koncovom bode 6 mesiacov (pokles v rozmedzí 7 až 9 mmHg v oboch skupinách v rôznych časových bodoch počas dňa pri návštevách v rámci štúdie).

V ďalšej 6-mesačnej štúdií (n = 564) sa porovnával TAPTIQOM v jednodávkovom obale s príslušnými monoterapiami u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou s priemernou hodnotou neliečeného VOT medzi 26 - 27 mmHg. Pacienti, ktorých liečba 0,0015 % tafluprostom (VOT 20 mmHg alebo vyšší pri liečbe) alebo 0,5 % timololom (VOT 22 mmHg alebo vyšší pri liečbe) bola nedostatočná, boli randomizovaní na liečbu TAPTIQOMOM v jednodávkovom obale alebo rovnakou monoterapiou. Priemerné denné zníženie vnútroočného tlaku pri liečbe TAPTIQOMOM bolo pri návštevách 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 VOT po 3 mesiacoch liečby TAPTIQOMOM oproti východiskovej hodnote bolo 9 mmHg v porovnaní so znížením o 7 mmHg pozorovaným v prípade oboch monoterapií. Zníženie VOT pri liečbe TAPTIQOMOM v rôznych časových bodoch počas dňa v rámci návštev bolo v rozmedzí 8 až 9 mmHg v porovnávacíj skupine s monoterapiou tafluprostom a 7 až 9 mmHg v porovnávacíj skupine s monoterapiou timololom.

Kombinované údaje od pacientov liečených TAPTIQOMOM s vysokou východiskovou hodnotou VOT 26 mmHg (denný priemer) alebo vyššou z týchto dvoch hlavných štúdií (n = 168) preukázali, že priemerné denné zníženie VOT 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 (kombinácia tafluprost/timolol) vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Plazmatické koncentrácie kyseliny tafluprostovej a timololu sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovom a opakovanom očnom podaní TAPTIQOMU (jedenkrát denne), 0,0015 % tafluprostu (jedenkrát denne) a 0,5 % timololu (dvakrát denne) počas ôsmich dní. 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 $AUC_{0-10\text{h}}$ (monoterapia: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; TAPTIQOM: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) a priemerná hodnota C_{max} (monoterapia: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; TAPTIQOM: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) kyseliny tafluprostovej na 8. deň boli o niečo nižšie u TAPTIQOMU v porovnaní s monoterapiou tafluprostom. Plazmatická koncentrácia timololu dosiahla maximum pri stredných hodnotách T_{max} 15 minút na prvý deň a 37,5 minúty na 8. deň po podaní dávky TAPTIQOMU. Priemerná hodnota $AUC_{0-10\text{h}}$ (monoterapia: $5\,750 \pm 2\,440$ pg·h/ml; TAPTIQOM: $4\,560 \pm 2\,980$ pg·h/ml) a priemerná hodnota C_{max} (monoterapia: $1\,100 \pm 550$ pg/ml; TAPTIQOM: 840 ± 520 pg/ml) timololu na 8. deň boli o niečo nižšie u TAPTIQOMU v porovnaní s monoterapiou timololom. Zdá sa, že nižšia expozícia timololu v plazme pri TAPTIQOME je dôsledkom dávkovania TAPTIQOMU jedenkrát denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne pri monoterapii timololom.

Tafluprost a timolol sa absorbujú cez rohovku. U králikov bola penetrácia tafluprostu z TAPTIQOMU cez rohovku po jednotlivých aplikáciách 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 $AUC_{4\text{h}}$ po podaní TAPTIQOMU $7,5$ ng·h/ml a po podaní samostatného tafluprostu $7,7$ ng·h/ml. V prípade timololu bola hodnota $AUC_{4\text{h}}$ 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 aj 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 k melanínovému pigmentu. 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 μl /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 kyselinu tafluprostovú, 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 butylcholinesteráza, nie však acetylcholinesteráza.

Timolol

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

Eliminácia

Tafluprost

Po podávaní ³H-tafluprostu (0,005 % očný 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 PGF₂, opakované lokálne očné podávanie tafluprostu opiciam vyvolalo ireverzibilné účinky na pigmentáciu dúhovky a reverzibilné zväčšenie palpebrálnej štrbiny.

Zvýšený počet kontrakcií maternice potkanov a králikov sa pozoroval *in vitro* pri koncentrácii kyseliny tafluprostovej, ktorá presiahla 4 až 40-násobok maximálnej plazmatickej koncentrácie kyseliny tafluprostovej u ľudí. Uterotonický účinok tafluprostu sa netestoval na preparátoch ľudskej maternice.

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali na potkanoch a králikoch 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_{max} alebo viac ako 2 200-násobkom na základe hodnoty AUC.

V obvyklých štúdiách vývoja embrya a plodu spôsobil tafluprost zníženie telesnej hmotností plodu a zvýšenie postimplantačných strát. Tafluprost zvýšil výskyt kostných abnormalít u potkanov, ako aj výskyt malformácií lebky, mozgu a chrčtice u králikov. V štúdiu na králikoch boli hodnoty tafluprostu a jeho metabolitov v plazme pod úrovňou kvantifikácie.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja 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 % lokálne aplikovanej dávky do očí prešlo do mlieka. Keďže je polčas aktívneho metabolitu (kyselina tafluprostová) v plazme veľmi krátky (u ľudí nedetegovateľný po 30 minútach), 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
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľašky: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení fľašky:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.
Fľašku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadná fľaška z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) s bielym stláčacím dávkovačom do oka (OSD) (polyetylén, polypropylén, cyklický olefinový kopolymér (COC)) a modrým polyetylénovým vrchnákom obsahujúcim systém bezpečnostného uzáveru.

Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule obsahujúce 1 alebo 3 fľašky po 3 ml (každá určená na 1 mesiac používania pacientom), 1 fľaška po 5 ml (na 2 mesiace) alebo 1 fľaška po 7 ml (na 3 mesiace).

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

64/0269/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).