

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Taptiqom 15 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje tafluprostum 15 mikrogramů a timololum 5 mg (jako timololi maleas).

Jeden jednodávkový obal (0,3 ml) očních kapek obsahuje tafluprostum 4,5 mikrogramů a timololum 1,5 mg. Jedna kapka (přibližně 30 µl) obsahuje tafluprostum 0,45 mikrogramů a timololum 0,15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden ml přípravku obsahuje 1,3 mg fosfátů a jedna kapka obsahuje přibližně 0,04 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu (oční kapky).

Čirý bezbarvý roztok s pH 6,0 - 6,7 a s osmolalitou 290-370 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí, kteří nereagují dostatečně na lokální monoterapii beta-blokátory nebo analogy prostaglandinu a vyžadují kombinovanou léčbu a kteří by mohli profitovat z terapie očními kapkami bez konzervačních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do spojivkového vaku postiženého oka (očí) jednou denně.

Pokud je jedna dávka vynechána, léčba pokračuje následující plánovanou dávkou. Dávka nemá překročit jednu kapku denně do postiženého oka (očí).

Taptiqom je sterilní roztok bez konzervačních látek balený v jednodávkovém obalu. Je určen pouze k jednorázovému použití, jedna nádobka dostačuje na léčbu obou očí. Jakýkoliv nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat ihned po použití.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Taptiqom u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Taptiqom není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Použití u starších pacientů

U starších pacientů není zapotřebí žádné úpravy dávkování.

Použití při poruše funkce ledvin/jater

Oční kapky obsahující tafluprost a timolol nebyly zkoumány u pacientů s poruchou funkce ledvin/jater, a proto se u těchto pacientů má přípravek Taptiqom používat s opatrností.

Způsob podání

Oční podání.

Pro snížení rizika ztmavnutí kůže očních víček je zapotřebí, aby pacienti setřeli z kůže jakýkoliv nadbytečný roztok.

Systémová resorpce se sníží při použití nazolakrimální okluze nebo při zavření víček na 2 minuty. Tím může dojít k omezení celkových nežádoucích účinků a zvýšení lokální účinnosti přípravku.

Jestliže se používá více než jeden lokálně aplikovaný oftalmologický léčivý přípravek, je zapotřebí je podávat jednotlivě v rozpětí nejméně 5 minut po sobě.

Kontaktní čočky je třeba před instilací očních kapek sejmut a po 15 minutách je možné je opět nasadit.

Pacienty je třeba poučit, aby zabránili kontaktu obalu s okem nebo s okolními strukturami, jelikož by to mohlo vést k poranění oka (viz návod k použití).

Pacienty je třeba rovněž poučit o tom, že pokud se s očními roztoky nezachází správně, může dojít k jejich kontaminaci běžně se vyskytujícími bakteriemi, které mohou způsobit oční infekci. Použití kontaminovaných roztoků může způsobit těžké poškození oka a následnou ztrátu zraku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Reaktivní onemocnění dýchacích cest zahrnující bronchiální astma nebo jeho přítomnost v anamnéze a těžkou chronickou obstrukční plicní nemoc.

Sinusová bradykardie, sick-sinus syndrom, včetně sinoatriální blokády, atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně nekorigovaná pomocí kardiostimulátoru. Manifestní srdeční selhání, kardiogenní šok.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky:

Stejně jako jiné lokálně aplikované oftalmologické přípravky jsou tafluprost i timolol systémově absorbovány. Vzhledem k přítomnosti timololu, beta-adrenergní komponenty přípravku, se mohou vyskytnout kardiovaskulární, plicní a další nežádoucí účinky stejného charakteru jako u celkově podávaných beta-adrenergních blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků je po topické oční aplikaci nižší než po celkovém podání. Snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Srdeční poruchy:

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. s ischemickou chorobou srdeční, Prinzmetalovou anginou a srdečním selháním) a s hypotenzí musí být terapie beta-blokátory pečlivě zvážena a posouzena možnost léčby jinými léčivými přípravky. Pacienti s kardiovaskulárními chorobami musí být sledováni s ohledem na známky zhoršení těchto onemocnění a nežádoucí účinky.

Vzhledem k nepříznivému účinku na převodní čas srdeční musí být beta-blokátory podávány opatrně pacientům se srdečním blokem prvního stupně.

Cévní poruchy:

Opatrně je třeba léčit pacienty s těžkými poruchami/nemocemi periferní cirkulace (tj. s těžkou formou Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu).

Respirační poruchy:

Po aplikaci některých očních léků obsahujících beta-blokátory byly hlášeny respirační nežádoucí účinky, včetně úmrtí pro bronchospasmus u pacientů s astmatem. Taptiqom musí být používán opatrně u pacientů s lehkou/středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), a pouze pokud potenciální přínos převáží nad možnými riziky.

Hypoglykemie/diabetes mellitus:

Beta-blokátory se musí podávat s opatrností pacientům náchylným ke spontánní hypoglykémii nebo pacientům s labilním diabetem, protože beta-blokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Beta-blokátory mohou také překrýt známky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení léčby beta-blokátory může vyvolat zhoršení symptomů.

Onemocnění rohovky:

Oční beta-blokátory mohou navodit suchost očí. Pacienti s onemocněním rohovky musí být léčeni s opatrností.

Jiné beta-blokátory:

Účinek na nitrooční tlak nebo známé systémové projevy beta-blokátorů se mohou zesílit, pokud se timolol (složka přípravku Taptiqom) podá pacientům, kteří již jsou léčeni celkově aplikovaným beta-blokátorem. Reakci těchto pacientů je zapotřebí pečlivě sledovat. Použití dvou lokálních beta-adrenergních blokátorů se nedoporučuje.

Glaukom s uzavřeným úhlem:

U pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem je bezprostředním cílem léčby znovuvotevření komorového úhlu. To vyžaduje zúžení zornice pomocí miotik. Timolol má malý nebo žádný účinek na zornici. Pokud se timolol použije ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku u glaukomu s uzavřeným úhlem, má se podat společně s miotikem, nikoliv samotný.

Anafylaktické reakce:

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném působení těchto alergenů a nemusí reagovat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Odchlípení choroidey:

Během podávání léků ovlivňujících komorový mok (např. timololu, acetazolamidu) bylo po filtračních operacích popsáno odchlípení choroidey.

Chirurgická anestezie:

Oftalmologické přípravky obsahující beta-blokátory mohou zablokovat systémové beta-adrenergní účinky, např. adrenalinu. Jestliže pacient dostává timolol, musí o tom být informován anesteziolog.

Před začátkem léčby mají být pacienti informováni o možnosti růstu očních řas, ztmavnutí kůže očních víček a zvýšení pigmentace duhovky, které souvisí s terapií tafluprostem. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou způsobit rozdíl ve vzhledu očí, pokud je léčeno pouze jedno oko.

Změna pigmentace duhovky nastává pomalu a nemusí být několik měsíců patrná. Změna barvy očí byla pozorována převážně u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modro-hnědou, šedo-hnědou, žluto-hnědou nebo zeleno-hnědou. Riziko celoživotní heterochromie v případech jednostranné léčby je zřejmé.

Existuje možnost růstu chloupků v místech, kde tafluprost přichází opakovaně do kontaktu s povrchem kůže.

Nejsou žádné zkušenosti s použitím tafluprostu u neovaskulárního glaukomu, u glaukomu s uzavřeným úhlem, u glaukomu s úzkým úhlem nebo u kongenitálního glaukomu. Zkušenosti s použitím tafluprostu u afakických pacientů a u pigmentového nebo pseudoexfoliačního glaukomu jsou pouze omezené.

Opatrnost se doporučuje při podávání tafluprostu pacientům s afakií, pseudofakií, natrženým zadním pouzdrém čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém nebo s iritidou/uveitidou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Při současném podávání roztoků očních beta-blokátorů s perorálními blokátory kalciového kanálu, beta-adrenergními blokátory, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasymptomimetiky nebo guanethidinem existuje potenciální riziko aditivního efektu vedoucího k hypotenzi a/nebo znatelné bradykardii.

Perorální beta-adrenergní blokátory mohou vést k exacerbaci „rebound“ hypertenze, která může následovat po vysazení klonidinu.

Během kombinované léčby timololem s inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) byly hlášeny projevy zesílené systémové beta-adrenergní blokády (např. pokles srdečního tepu, deprese). Příležitostně byla hlášena mydriáza v důsledku souběžného podání očních beta-blokátorů a adrenalinu (epinefrinu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Taptiqom těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Taptiqom používat účinnou antikoncepci.

Taptiqom lze v těhotenství použít v indikovaných případech pouze tehdy, když nejsou k dispozici žádné další možnosti léčby.

Tafluprost:

Adekvátní údaje o podávání tafluprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Tafluprost může mít škodlivé farmakologické účinky během těhotenství a/nebo na plod/novorozence. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol:

Adekvátní údaje o podávání timololu těhotným ženám nejsou k dispozici. Timolol lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Epidemiologické studie neodhalily riziko malformací, ale prokázaly riziko retardace nitroděložního růstu při perorálním podávání beta-blokátorů. Kromě toho byly u novorozenců pozorovány známky a příznaky beta-adrenergní blokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie), jestliže byly beta-blokátory podávány až do porodu. Pokud je Taptiqom podáván až do porodu, musí být novorozenec pečlivě sledován během prvních dnů života.

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách však není pravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce obsaženo dostatečné množství, aby vyvolalo u kojence klinické symptomy beta-adrenergní blokády. Snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Není známo, zda se tafluprost a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tafluprostu a/nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách tafluprostu v očních kapkách však není pravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce obsaženo dostatečné množství, aby vyvolalo u kojence klinické symptomy.

Z preventivních důvodů se laktace nedoporučuje, je-li nutná léčba přípravkem Taptiqom.

Fertilita

Údaje o účincích přípravku Taptiqom na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie zabývající se účinky přípravku Taptiqom na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jestliže po instilaci dojde k nežádoucí reakci, jako je přechodné rozmazané vidění, pacient nesmí řídit ani obsluhovat stroje, dokud se nebude cítit dobře a vidění se nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo přípravkem Taptiqom léčeno více než 484 pacientů. Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou související s léčbou byla konjunktivální/okulární hyperemie. Vyskytovala se přibližně u 7 % pacientů účastnících se klinických studií v Evropě a ve většině případů byla mírná. U 1,2 % pacientů byla spojena s přerušением léčby.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s přípravkem Taptiqom se omezovaly na účinky hlášené již dříve pro jednotlivé účinné složky tafluprost nebo timolol. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky specifické pro přípravek Taptiqom. Většina hlášených nežádoucích účinků byly oční reakce lehké nebo střední intenzity a žádný nežádoucí účinek nebyl závažný.

Stejně jako jiné lokálně aplikované oftalmologické přípravky jsou tafluprost i timolol systémově absorbovány. To může vyvolat podobné nežádoucí účinky, jaké se vyskytují u systémově podávaných beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků je po lokální oční aplikaci nižší než po celkovém podání. Uvedené nežádoucí účinky zahrnují reakce pozorované u třídy očních beta-blokátorů.

Následující nežádoucí účinky přípravku Taptiqom byly hlášeny během klinických studií (v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu).

Frekvence výskytu možných nežádoucích účinků uvedených dále je definována podle následující konvence:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10000$ až $< 1/1000$
Velmi vzácné	$< 1/10000$
Není známo	Četnost nelze odhadnout z dostupných údajů.

Taptiqom (kombinace tafluprost/timolol)

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolesti hlavy.
Poruchy oka	Časté	Konjunktivální/okulární hyperemie, svědění oka, bolesti oka, změny očních řas (prodloužení, ztlustění a zvýšení počtu řas), změna barvy očních řas, iritace oka, pocit cizího tělíska v oku, rozmazané vidění, fotofobie).

	Méně časté	Abnormální pocity v oku, suché oko, oční diskomfort, konjunktivitida, erytém očních víček, oční alergie, otok víček, keratitis punctata superficialis, zvýšené slzení, zánět v přední oční komoře, astenopie, blefaritida.
--	------------	--

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u některé z léčivých látek (tafluprost nebo timolol) a které se tak mohou potenciálně vyskytnout u přípravku Taptiqom, jsou uvedeny níže:

Tafluprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	Zhoršení zrakové ostrosti, zvýšená pigmentace duhovky, pigmentace víček, edém spojivky, výtok z oka, buňky v přední oční komoře, tyndalizace v přední oční komoře, alergická konjunktivitida, pigmentace spojivky, folikuly spojivky, prohloubení spojivkového vaku, iritida/uveitida, makulární edém/cystoidní makulární edém.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hypertrichóza očních víček
Respirační poruchy	Exacerbace astmatu, dušnost.

Timolol

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Známky a příznaky alergických reakcí včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované vyrážky, anafylaxe, svědění.
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Deprese, nespavost, noční můry, ztráta paměti, nervozita, halucinace.
Poruchy nervového systému	Závratě, synkopa, parestézie, zhoršení známek a příznaků myasthenia gravis, cerebrovaskulární příhoda, cerebrální ischemie.
Poruchy oka	Keratitida, snížená citlivost rohovky, poruchy vizu včetně změn refrakce (v některých případech z důvodu vysazení miotik), ptóza, diplopie, odchlípení choroidey po filtrační operaci (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití), slzení, eroze rohovky.
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus.

Srdeční poruchy	Bradykardie, bolesti na hrudi, palpitace, edém, arytmie, městnavé srdeční selhání, srdeční zástava, kardiální blokáda, atrioventrikulární blokáda, srdeční selhání.
Cévní poruchy	Hypotenze, klaudikace, Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, bronchospasmus (zejména u pacientů s již existujícím bronchospastickým onemocněním), respirační selhání, kašel.
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, bolesti břicha, zvracení.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, psoriziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Systémový lupus erythematosus, myalgie, artropatie.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Peyronieho choroba, pokles libida, sexuální dysfunkce.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie/únava, žízeň.

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Předávkování a ani s ním spojená toxicita nejsou při lokálním podání tafluprostu pravděpodobné.

Vyskytla se hlášení náhodného předávkování timololem, která měla za následek systémové účinky obdobné jako po celkově podávaných beta-adrenergických blokátorech, jako jsou závratě, bolesti hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava (viz také bod 4.8).

Jestliže dojde k předávkování přípravkem Taptiqom, léčba má být symptomatická a podpůrná. Timolol se nedialyzuje snadno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, beta-blokátory, ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Taptiqom je fixní kombinací dvou léčivých látek tafluprostu a timololu. Tyto léčivé látky snižují nitrooční tlak (NOT) komplementárními mechanismy účinku a jejich kombinovaný efekt vede k výraznějšímu snížení NOT ve srovnání s účinky jednotlivých složek přípravku.

Tafluprost je fluorovaný analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$. Kyselina tafluprostová, biologicky aktivní metabolit tafluprostu, je vysoce účinným a selektivním agonistou receptoru humánního prostanoïdu FP.

Farmakodynamické studie u opic naznačují, že tafluprost snižuje nitrooční tlak zvýšením uveosklerálního odtoku komorové vody.

Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta-adrenergních receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu na snížení nitroočního tlaku nebyl doposud zcela objasněn, ačkoliv výzkumy s využitím fluoresceinu a tonografie naznačují, že převažující mechanismus může souviset s omezením tvorby komorového moku. V některých studiích bylo však rovněž pozorováno lehké zvýšení odtoku komorové tekutiny.

Klinická účinnost

V 6měsíční studii (n=400) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí a s průměrnou hodnotou neléčeného NOT mezi 24-26 mmHg byl účinek přípravku Taptiqom na snížení nitroočního tlaku (jednou denně ráno) porovnán se souběžnou aplikací 0,0015% tafluprostu (jednou denně ráno) a 0,5% timololu (dvakrát denně). Výsledky prokázaly non-inferioritu přípravku Taptiqom ve srovnání se souběžnou aplikací 0,0015% tafluprostu a 0,5% timololu ve všech časových bodech a při všech návštěvách s obecně použitým rozpětím non-inferiority 1,5 mmHg. Průměrné diurnální snížení NOT oproti výchozímu stavu bylo 8 mmHg u obou léčebných skupin v okamžiku hodnocení primárního cílového parametru po uplynutí 6 měsíců (pokles se pohyboval v rozmezí 7 až 9 mmHg v obou léčebných skupinách v různé denní dobu při studijních návštěvách).

Další 6měsíční studie (n=564) porovnávala přípravek Taptiqom s jednotlivými složkami přípravku v monoterapii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí a s průměrným neléčeným NOT mezi 26-27 mmHg. Pacienti s nedostatečnou kontrolou NOT buďto na 0,0015% tafluprostu (NOT při léčbě 20 mmHg nebo vyšší) nebo na 0,5% timololu (NOT při léčbě 22 mmHg nebo vyšší) byli randomizováni pro léčbu přípravkem Taptiqom nebo pro stejnou monoterapii. Průměrné diurnální snížení NOT navozené přípravkem Taptiqom vykazovalo statistickou superioritu vůči tafluprostu podávanému jednou denně ráno nebo vůči timololu podávanému dvakrát denně, při návštěvách v 6. týdnu, 3. měsíci (cílový parametr pro účinnost) a 6. měsíci. Průměrný diurnální pokles NOT ve 3. měsíci vůči výchozí hodnotě po přípravku Taptiqom byl 9 mmHg ve srovnání se 7 mmHg po obou monoterapiích. Pokles NOT po přípravku Taptiqom v různých časových bodech dne během návštěv se pohyboval v rozmezí 8 až 9 mmHg u kontrolní skupiny na monoterapii tafluprostem a v rozmezí 7 až 9 mmHg u kontrolní skupiny na monoterapii timololem.

Kombinované údaje získané od pacientů léčených přípravkem Taptiqom, kteří měli v těchto dvou pivotních studiích (n=168) vysoký výchozí NOT v hodnotě 26 mmHg (průměrná diurnální hodnota) nebo vyšší, ukázaly, že průměrné diurnální snížení NOT bylo 10 mmHg v okamžiku hodnocení cílového parametru (3 nebo 6 měsíců) s rozmezím 9 až 12 mmHg v různých časových bodech během dne.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Taptiqom u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostové a timololu byly vyšetřovány u zdravých dobrovolníků po jednorázovém a opakovaném očním podání po dobu osmi dnů přípravku Taptiqom (jednou denně), 0,0015% tafluprostu (jednou denně) a 0,5% timololu (dvakrát denně). Plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostové dosahovaly vrcholu za 10 minut po podání a poklesly pod dolní mez detekce (10 pg/ml) před uplynutím 30 minut po dávce přípravku Taptiqom. Akumulace kyseliny tafluprostové byla zanedbatelná a průměrná AUC_{0-last} kyseliny tafluprostové (monoterapie: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) a průměrná

$C_{\max}$ (monoterapie: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) byly lehce nižší u přípravku Taptiqom oproti monoterapii tafluprostem v Den 8. Plazmatické koncentrace timololu dosáhly vrcholu při středních hodnotách $T_{\max}$ 15 minut po dávce přípravku Taptiqom v Den 1 a 37,5 minut po dávce v Den 8. V Den 8 byla průměrná $AUC_{0-\text{last}}$ timololu (monoterapie: 5750 ± 2440 pg·h/ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·h/ml) a průměrná $C_{\max}$ (monoterapie: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) byly lehce nižší u přípravku Taptiqom oproti monoterapii timololem. Nižší plazmatická expozice timololu u přípravku Taptiqom se zdá být způsobena dávkováním přípravku Taptiqom jednou denně oproti dávkování dvakrát denně u monoterapie timololem.

Tafluprost a timolol jsou absorbovány rohovkou. U králíků byla po jednorázové instilaci korneální penetrace tafluprostu z přípravku Taptiqom podobná penetraci tafluprostu v monoterapii, zatímco penetrace timololu byla u přípravku Taptiqom lehce nižší v porovnání s timololem v monoterapii. U kyseliny tafluprostové byla AUC_{4h} $7,5$ ng·h/ml po podání přípravku Taptiqom a $7,7$ ng·h/ml po aplikaci tafluprostu v monoterapii. U timololu byla AUC_{4h} 585 ng·h/ml po podání přípravku Taptiqom a 737 ng·h/ml po aplikaci timololu v monoterapii. Hodnota $T_{\max}$ kyseliny tafluprostové byla 60 minut jak u přípravku Taptiqom, tak u tafluprostu v monoterapii, zatímco u timololu byla hodnota $T_{\max}$ 60 minut u přípravku Taptiqom a 30 minut u timololu v monoterapii.

Distribuce

Tafluprost

U opic nedošlo k žádné specifické distribuci radioaktivně značeného tafluprostu do těla duhovky, ciliárního tělesa či cévnatky a ani do pigmentového epitelu sítnice, což by naznačovalo nízkou afinitu k pigmentu melaninu. Při celotělové autoradiografii u potkanů byla nejvyšší koncentrace radioaktivity zaznamenána v rohovce a poté ve víčkách, sklěře a duhovce. Mimo oko byla radioaktivita distribuována do oblasti slzného aparátu, patra, jícnu, gastrointestinálního traktu, ledvin, jater, žlučníku a močového měchýře. Vazba kyseliny tafluprostové na albuminy v lidském séru *in vitro* byla 99 % při 500 ng/ml kyseliny tafluprostové.

Timolol

Vrcholové koncentrace radioaktivity spojené s timololem v komorovém moku byly dosaženy za 30 minut po jednorázové aplikaci timololu radioaktivně značeného izotopem 3H (0,5% roztok: 20 μ l/oko) do obou očí u králíků. Timolol je eliminován z komorového moku o mnoho rychleji než z pigmentovaných tkání duhovky a ciliárního tělesa.

Biotransformace

Tafluprost

Hlavní metabolickou cestou tafluprostu u lidí, která byla testována *in vitro*, je hydrolýza na farmakologicky aktivní metabolit kyselinu tafluprostovou, která je dále metabolizována glukuronidací nebo beta-oxidací. Produkty beta-oxidace, 1,2-dinor kyseliny tafluprostové a 1,2,3,4-tetranor kyseliny tafluprostové, které jsou farmakologicky inaktivní, mohou být glukuronidovány nebo hydroxylovány. Enzym systému cytochromu P450 (CYP) se na metabolismu kyseliny tafluprostové nepodílí. Na základě studia korneální tkáně u králíků a s purifikovanými enzymy byla identifikována karboxylesteráza jako hlavní esteráza zodpovědná za hydrolýzu esteru na kyselinu tafluprostovou. Na hydrolýze se rovněž může podílet butylcholinesteráza, nikoliv však acetylcholinesteráza.

Timolol

Timolol se metabolizuje v játrech primárně enzymem CYP2D6 na inaktivní metabolity, které jsou vylučovány primárně ledvinami.

Eliminace

Tafluprost

Po aplikaci 3H -tafluprostu (0,005% oční roztok; 5 μ l/oko) jednou denně po dobu 21 dní do obou očí u potkanů bylo přibližně 87 % celkové radioaktivně značené dávky nalezeno v exkretech. Močí bylo vyloučeno přibližně 27-38 % celkové dávky a stolicí bylo vyloučeno přibližně 44-58 % celkové dávky.

Timolol

Zjevný poločas eliminace z lidské plazmy je přibližně 4 hodiny. Timolol se extenzivně metabolizuje v játrech a metabolity jsou vyloučeny močí spolu s 20 % nezměněného timololu po perorálním podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Taptiqom

Neklinické údaje získané na základě studie toxicity po opakovaném podávání a studií oční farmakokinetiky neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Oční a systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek přípravku je dobře charakterizován.

Tafluprost

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, systémové toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Jako u jiných agonistů PGF₂ opakované lokální oční podání dávky tafluprostu opicím vedlo k ireverzibilním účinkům na pigmentaci duhovky a reverzibilnímu zvětšení oční šterbiny.

Zvýšené děložní kontrakce *in vitro* u potkanů a králíků byly pozorovány u koncentrací kyseliny tafluprostové, která překročila 4krát v prvním a 40krát v druhém případě maximální plazmatické koncentrace kyseliny tafluprostové u lidí. Uterotonické působení tafluprostu nebylo testováno na preparátech z lidské dělohy.

Studie reprodukční toxicity byly prováděny na potkanech a králících při intravenózním podání. U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo raný vývoj embryí při systémové expozici překračující 12 000krát maximální klinickou expozici založenou na C_{max} nebo větší než 2 200násobek na základě AUC.

V konvenčních studiích embryofetálního vývoje způsoboval tafluprost snížení tělesné hmotnosti plodu a zvyšoval postimplantační ztráty. Tafluprost zvyšoval incidenci kosterních abnormalit u potkanů a stejně tak incidenci malformací lebky, mozku a páteře u králíků. Ve studiích s králíky byly plazmatické hladiny tafluprostu a jeho metabolitů pod úrovní kvantifikace.

V prenatalní a postnatalní vývojové studii u potkanů byla pozorována zvýšená mortalita novorozených potkanů, snížená tělesná hmotnost a opožděný vývoj slechů u mláďat při dávkách tafluprostu vyšších než 20násobek klinické dávky.

Experimenty u potkanů s radioaktivně značeným tafluprostem ukázaly, že přibližně 0,1 % topicky aplikované dávky do očí bylo převedeno do mléka. Protože je poločas aktivního metabolitu (kyseliny tafluprostové) v plazmě velmi krátký (není detekovatelný u lidí po 30 minutách), většina radioaktivity pravděpodobně zastupovala metabolity s malou nebo žádnou farmakologickou aktivitou. Na základě metabolismu tafluprostu a přirozených prostaglandinů se očekává, že perorální biologická dostupnost bude velmi nízká.

Timolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát dinatrium-edetátu

Polysorbát 80

Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný k úpravě pH
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření fóliového sáčku: 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po otevření fóliového sáčku:

- Jednodávkové obaly uchovávejte v původním fóliovém sáčku, aby byly chráněny před světlem.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C
- Otevřené jednodávkové obaly s jakýmkoliv zbývajícím roztokem zlikvidujte bezprostředně po použití.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkové obaly z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) uložené ve fóliovém sáčku vyrobeném z laminátu z aluminia a polyethylenu potaženého papírem. Každý jednodávkový obal je naplněn na objem 0,3 ml a v jednom fóliovém sáčku je deset jednodávkových obalů.

K dispozici jsou následující velikosti balení: 30 x 0,3 ml jednodávkových obalů a 90 x 0,3 ml jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/017/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2021