

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Taptiqom 15 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 15 mikrograma tafluprosta i 5 mg timolola (u obliku maleata).

Jedna kap (približno 0,03 ml) sadrži približno 0,45 mikrograma tafluprosta i 0,15 mg timolola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko).

Bistra, bezbojna otopina, praktički bez vidljivih čestica s pH od 6,0 do 6,7 i osmolalnošću od 290 do 370 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom koji nedostatan reagiraju na topikalnu monoterapiju beta-blokatorima ili analozima prostaglandina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena terapija je jedna kap za oko u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka jednom dnevno.

Ako se propusti jedna doza, terapiju treba nastaviti sa sljedećom dozom prema planu. Doza ne smije biti veća od jedne kapi u bolesno oko dnevno.

Taptiqom je sterilna otopina bez konzervansa pakirana u višedozni spremnik.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taptiqom u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Taptiqom se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

##### *Primjena u starijih bolesnika*

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika.

##### *Primjena kod oštećenja funkcije bubrega/jetre*

Kapi za oko koje sadrže tafluprost i timolol nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega/jetre i stoga se Taptiqom mora primjenjivati oprezno kod takvih bolesnika.

##### Način primjene

## **Za oko**

Bolesnike treba obavijestiti o pravilnom rukovanju s bočicom. Pri prvom korištenju, prije nego što kap kapamo u oko, pacijent treba prije svega vježbati pomoću bočice tako što će je polako stisnuti da bi ispustili jednu kap izvan oka. Bolesnik bi trebao vježbati dok ne bude siguran da će isporučiti jednu kap tijekom primjene.

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju mogućnost da spremnik dođe u kontakt s očima ili okolnim strukturama jer to može prouzročiti ozljede oka.

Bolesnike treba uputiti da ne dodiruju kapke, okolna područja ili bilo koje druge površine vrhom bočice s aplikatorom. Preostalu tekućinu koja ostaje na vrhu umetka za kapanje nakon nanošenja kapi za oči odmah treba ukloniti tresenjem bočice jednom prema dolje. Vrh umetka za kapanje ne smije se dirati ili brisati.

Bolesnike treba uputiti i na to da otopine za oko, ako se nepravilno rukuje, mogu kontaminirati uobičajenim bakterijama za koje se zna da uzrokuju okularne infekcije. Ozbiljno oštećenje oka i naknadni gubitak vida mogu nastati upotrebom kontaminiranih otopina.

Kako bi se smanjio rizik od tamnjenja kože vjeđa, bolesnici trebaju obrisati suvišnu otopinu s kože.

Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili zatvaranju kapaka na 2 minute, sistemska apsorpcija se smanjuje. To može rezultirati smanjenjem sustavnih nuspojava i povećanjem lokalnog djelovanja.

Ako se primjenjuje više oftalmoloških lijekova za topikalnu primjenu, svaki se treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

Kontaktne leće treba ukloniti prije ukapavanja kapi za oči i ponovo vratiti nakon 15 minuta.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Reaktivna bolest dišnih putova uključujući bronhijalnu astmu ili anamneza bronhijalne astme, teška kronična opstruktivna bolest pluća.

Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora uključujući i sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja koji se ne može kontrolirati srčanim elektrostimulatorom. Manifestno zatajenje srca, kardiogeni šok.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### *Sistemske učinci:*

Poput drugih topikalno primijenjenih oftalmika, tafluprost i timolol apsorbiraju se sistemski. Zbog beta-adrenergičke komponente timolola mogu se pojaviti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kao i kod sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

### *Srčani poremećaji:*

Kod bolesnika s kardiovaskularnom bolešću (npr. koronarnom bolešću srca, Prinzmetalovom anginom i zatajenjem srca) i hipotenzijom, terapiju beta-blokatorima treba kritički procijeniti kao i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba nadzirati zbog znakova pogoršanja istih, kao i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatore treba davati samo s oprezom bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

### *Krvožilni poremećaji:*

Bolesnike s teškim perifernim cirkulatornim smetnjama/poremećajima (tj. teškim oblikom Raynaudove bolesti ili Raynaudova sindroma) treba liječiti oprezno.

#### *Poremećaji dišnog sustava:*

Respiratorne reakcije uključujući i smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom prijavljene su nakon primjene nekih oftalmičkih beta-blokatora. Taptiqom treba primjenjivati oprezno u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika.

#### *Hipoglikemija/dijabetes:*

Beta-blokatore treba primjenjivati oprezno u bolesnika podložnih spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s labilnim dijabetesom jer beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu također maskirati znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatorima može uzrokovati pogoršanje simptoma.

#### *Bolesti rožnice:*

Oftalmički beta-blokatori mogu inducirati suhoću očiju. Stoga se bolesnici s bolestima rožnice moraju liječiti s oprezom.

#### *Drugi beta-blokatori:*

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol (komponenta Taptiqoma) daje bolesnicima koji već primaju sistemske beta-blokatore. Odgovor tih bolesnika treba pomno nadzirati. Primjena dva topikalna  $\beta$ -adrenergička blokatora ne preporučuje se.

#### *Glaukom zatvorenog kuta:*

Kod bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta neposredni cilj liječenja je otvaranje kuta. To zahtijeva suženje zjenice miotikom. Timolol ima mali ili nikakav učinak na zjenicu. Kada se timolol koristi za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka kod glaukoma zatvorenog kuta, treba se primjenjivati s miotikom, a ne sam.

#### *Anafilaktičke reakcije:*

Dok uzimaju beta-blokatore, bolesnici s anamnezom atopije ili teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu jače reagirati na ponovno izlaganje takvim alergenima i neće reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se primjenjuju za liječenje anafilaktičkih reakcija.

#### *Odvajanje žilnice:*

Uz primjenu terapije za supresiju stvaranja očne vodice (primjerice, timolola, acetazolamida) nakon postupaka filtracije prijavljena je ablacija žilnice.

#### *Anestezija pri kirurškim zahvatima:*

Oftalmološki pripravci beta-blokatora mogu blokirati sistemske učinke beta-agonista, primjerice, adrenalina. Anesteziologa treba obavijestiti kada bolesnik prima timolol.

Prije početka liječenja bolesnike treba obavijestiti o mogućnosti rasta trepavica, tamnjenja kože očnih kapaka i pojačane pigmentacije šarenice koji su povezani s terapijom tafluprostom. Kad se liječi samo jedno oko, neke od tih promjena mogu biti trajne i dovesti do razlike u izgledu očiju.

Promjena u pigmentaciji šarenice nastupa polako i ne mora biti vidljiva nekoliko mjeseci. Promjena u boji oka uglavnom se viđa u bolesnika s miješanim bojama šarenice, npr., plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. Postoji jasan rizik od doživotne heterokromije očiju kod liječenja samo jednog oka.

Postoji mogućnost pojave rasta dlaka u područjima gdje otopina tafluprosta ponovljeno dolazi u dodir s površinom kože.

Ne postoji iskustvo s primjenom tafluprosta u liječenju neovaskularnog glaukoma, glaukoma zatvorenog ili uskog kuta ili urođenog glaukoma. Iskustvo s primjenom tafluprosta u bolesnika s afakijom ili pigmentnim ili pseudoeksfolijativnim glaukomom je ograničeno.

Preporučuje se oprez kad se tafluprost primjenjuje u bolesnika s afakijom, pseudofakijom i razderanom stražnjom stranom kapsule leće ili lećom u prednjoj očnoj sobici ili u bolesnika s prisutnim čimbenicima rizika za cistoidni makularni edem ili iritis/uveitis.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Postoji mogućnost aditivnih učinaka s posljedičnom hipotenzijom i/ili naglašenom bradikardijom kada se otopina oftalmičkih beta-blokatora primjenjuje istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, blokatorima beta-adrenergičkih receptora, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima i gvanetidinom.

Peroralni  $\beta$ -adrenergički blokatori mogu pogoršati povratnu hipertenziju koja slijedi nakon prestanka liječenja klonidinom.

Pojačana sistemska beta-blokada (primjerice, smanjen broj srčanih otkucaja, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja inhibitorima CYP2D6 (primjerice, kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom.

Povremeno je zabilježena midrijaza koja nastaje zbog istodobne primjene oftalmičkih beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni Taptiqoma u trudnica ograničeni.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Taptiqomom.

Taptiqom se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije neophodno (u slučaju da nisu dostupne druge opcije liječenja).

##### *Tafluprost:*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tafluprosta u trudnica. Tafluprost može imati štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

##### *Timolol:*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali pokazuju rizik od zastoja rasta ploda u maternici kada se beta-blokatori primjenjuju peroralno. Pored toga, znakovi i simptomi beta-blokade (primjerice, bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) uočeni su kod novorođenčadi kada se beta-blokatori primjenjuju do porođaja. Ako se Taptiqom primjenjuje do porođaja, novorođenče treba pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

##### Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dostatna količina koja bi proizvela kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Nije poznato izlučuju li se tafluprost i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tafluprost i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Međutim, pri terapijskim dozama tafluprosta u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dostatna količina koja bi proizvela kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje ako je potrebno liječenje lijekom Taptiqom.

#### Plodnost

Nema podataka o učincima Taptiqoma na plodnost u ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinaka Taptiqoma na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se prilikom primjene, pojave nuspojave poput prolaznog zamućenja vida, bolesnici moraju pričekati da im se vid razbistri i da se osjećaju dobro prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima, više od 484 bolesnika liječeno je lijekom Taptiqom u jednodoznom spremniku. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s primjenom lijeka bila je konjunktivalna/okularna hiperemija. Dogodila se u približno 7% bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima u Europi, u većini je slučajeva bila blage naravi i povezana s prestankom liječenja u 1,2% bolesnika.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Taptiqom u jednodoznom spremniku bile su ograničene na one prijavljene ranije za bilo koju pojedinačnu djelatnu tvar, tafluprost ili timolol. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene nove nuspojave specifične za Taptiqom u jednodoznom spremniku. Većina prijavljenih nuspojava bile su okularne te blage ili umjerene po težini i nijedna nije bila ozbiljna.

Poput drugih topikalno primijenjenih oftalmika, tafluprost i timolol apsorbiraju se sistemski. To može uzrokovati slične nuspojave kakve su uočene i kod beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Navedene nuspojave uključuju reakcije uočene unutar klase oftalmičkih beta-blokatora.

Sljedeće nuspojave prijavljene su za lijek Taptiqom tijekom kliničkih ispitivanja (unutar svake grupe učestalosti nuspojava su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti).

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je uporabom sljedeće konvencije:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

#### **Taptiqom (kombinacija tafluprost/timolol)**

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Manje često	Glavobolja.

<b>Poremećaji oka</b>	Često	Konjunktivalna/okularna hiperemija, pruritus oka, bol u oku, promjena trepavica (produljenje, pojačana debljina i broj trepavica), promjena boje trepavica, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, zamučeni vid, fotofobija.
	Manje često	Abnormalan osjet u oku, suho oko, nelagoda u oku, konjunktivitis, eritem očnih kapaka, očna alergija, edem očnih kapaka, površinski točkasti keratitis, pojačano suzenje, upala prednje očne komore, astenopija, blefaritis.

Dodatne nuspojave uočene s bilo kojom djelatnom tvari (tafluprostom ili timololom), a koje se također mogu javiti i s lijekom Taptiqom navedene su u nastavku:

#### **Tafluprost**

Organski sustav	Nuspojave
<b>Poremećaji oka</b>	Smanjena oštrina vida, pojačana pigmentacija šarenice, pigmentacija očnih kapaka, konjunktivalni edem, iscjedak iz oka, upala prednje očne komore, pogoršanje stanja prednje očne komore, alergijski konjunktivitis, konjunktivalna pigmentacija, konjunktivalni folikuli, produbljivanje sulkusa ocnog kapka, iritis/uveitis, makularni edem/cistoidni makularni edem.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Hipertrichoza očnih kapaka.
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Pogoršanje astme, dispneja.

#### **Timolol**

Organski sustav	Nuspojave
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju, pruritus.
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Hipoglikemija.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Depresija, nesanica, noćne more, gubitak pamćenja, nervoza, halucinacije.
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Omaglica, sinkopa, parestezija, povećanje znakova i simptoma mijastenije gravis, cerebrovaskularni incident, cerebralna ishemija.

<b>Poremećaji oka</b>	Keratitis, smanjena osjetljivost rožnice, smetnje vida uključujući refraktivne promjene (zbog ukidanja miotičke terapije u nekim slučajevima), ptoza, diplopija, ablacija žilnice nakon filtracijskog kirurškog zahvata (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi 4.4), suzenje, erozija rožnice.
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Tinitus.
<b>Srčani poremećaji</b>	Bradikardija, bol u prsima, palpitacije, edem, aritmija, kongestivno zatajenje srca, srčani arrest, srčani blok, atrioventrikularni blok, zatajenje srca.
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Hipotenzija, klaudikacija, Raynaudov fenomen, hladne šake i stopala.
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Dispneja, bronhospazam (prvenstveno kod bolesnika s postojećom bronhospastičkom bolešću), zatajenje disanja, kašalj.
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina, dispepsija, proljev, suha usta, disgeuzija, abdominalna bol, povraćanje.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Alopecija, psorijaziformni osip ili pogoršavanje psorijaze, kožni osip.
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Sistemska eritemski lupus, mijalgija, artropatija.
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Peyronijeva bolest, smanjeni libido, seksualna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Astenija/umor, žeđ.

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Nije vjerojatno da će se dogoditi topikalno predoziranje tafluprostom ili da će biti povezano s toksičnošću.

Zabilježena su nehotična predoziranja timololom koja su rezultirala sustavnim učincima sličnim onima uočenima sa sistemskim beta-adrenergičkim blokatorima, kao što su omaglica, glavobolja, kratkoća daha, bradikardija, bronhospazam i srčani arrest (vidjeti također dio 4.8).

U slučaju predoziranja s lijekom Taptiqom, liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Timolol se ne uklanja lako dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci protiv glaukoma i miotici, beta-blokatori, ATK oznaka: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

Taptiqom je fiksna kombinacija dvije djelatne tvari: tafluprosta i timolola. Te dvije djelatne tvari snižavaju intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmom djelovanja, a kombinirani učinak rezultira dodatnim sniženjem IOT u usporedbi sa zasebno primijenjenim komponentama.

Tafluprost je fluorirani analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ . Tafluprostična kiselina, biološki djelatni metabolit tafluprosta, visoko je potentan i selektivan agonist humanog prostanoidnog FP receptora. Farmakodinamička ispitivanja u majmuna pokazuju da tafluprost smanjuje intraokularni tlak povećavanjem uveoskleralnog otjecanja očne vodice.

Timololmaleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timololmaleata u snižavanju intraokularnog tlaka za sada nije jasno ustanovljen, iako ispitivanja s fluoresceinom i tonografska ispitivanja ukazuju da glavno djelovanje može biti povezano sa smanjenim stvaranjem očne vodice. Međutim, u nekim ispitivanjima također je uočen i blagi porast učinkovitosti otjecanja.

#### Klinička djelotvornost

U 6-mjesečnom ispitivanju (n=400) u bolesnika s glaukomom otvorena kuta ili okularnom hipertenzijom i srednjom vrijednošću neliječenog IOT-a između 24 i 26 mmHg, učinak Taptiqoma u jednodoznom spremniku na snižavanje IOT-a (jednom dnevno, ujutro) uspoređen je s istodobnom primjenom 0,0015% tafluprosta (jednom dnevno, ujutro) i 0,5% timolola (dva puta dnevno). Taptiqom se pokazao neinferiornim prema učinku istodobno primijenjenih 0,0015% tafluprosta i 0,5% timolola u svim vremenskim točkama i posjetima s granicom neinferiornosti od 1,5 mmHg, koja se općenito koristila. Prosječni pad diurnalnog intraokularnog tlaka od početka iznosio je 8 mmHg u obje skupine prilikom primarnog ishoda od 6 mjeseci (sniženja u rasponu od 7 do 9 mmHg u obje skupine u različitim vremenskim točkama tijekom dana prilikom posjeta tijekom ispitivanja).

Drugo 6-mjesečno ispitivanje (n=564) usporedilo je Taptiqom u jednodoznom spremniku s odgovarajućim monoterapijama u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom i srednjom vrijednošću neliječenog IOT-a između 26 i 27 mmHg. Bolesnici koji nisu bili dostatno kontrolirani bilo pomoću 0,0015 % tafluprosta (IOT 20 mmHg ili veći prilikom liječenja) ili 0,5 % timolola (IOT 22 mmHg ili veći prilikom liječenja) bili su nasumično dodijeljeni u skupinu liječenu lijekom Taptiqom u jednodoznom spremniku ili istom monoterapijom. Prosječna diurnalna redukcija u IOP za Taptiqom bila je statistički superiorna onoj za tafluprost koji se primjenjivao jednom dnevno, ujutro, ili onoj za timolol koji se primjenjivao dva puta dnevno, prilikom posjeta u 6. tjednu, 3. mjesecu (primarni ishod djelotvornosti) i u 6. mjesecu. Prosječni pad u diurnalnom IOP-u od početka liječenja lijekom Taptiqom u 3. mjesecu iznosila je 9 mmHg u usporedbi sa 7 mmHg uočenih kod obje monoterapije. Sniženja IOT-a lijekom Taptiqom u različitim vremenskim točkama tijekom dana prilikom posjeta, kretala su se u rasponu između 8 i 9 mmHg u usporednoj skupini, koja je primala monoterapiju tafluprostom i između 7 i 9 mmHg u usporednoj skupini koja je primala monoterapiju timololom.

Kombinirani podaci bolesnika liječenih lijekom Taptiqom s visokim početnim vrijednostima IOT-a od 26 mmHg (prosječni diuralni) ili iznad toga u ta dva glavna ispitivanja (n=168) pokazali su da je prosječna diurnalna redukcija u IOT-a iznosila 10 mmHg kod primarnog ishoda (3 ili 6 mjeseci), u rasponu od 9 do 12 mmHg u različitim vremenskim točkama tijekom dana.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Taptiqom u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### 5.2 Farmakokinetička svojstva



### Apsorpcija

Plazmatske koncentracije tafluprostične kiseline i timolola ispitivane su na zdravim dobrovoljcima nakon pojedinačne i ponovljene doze u oko tijekom osam dana liječenja lijekom Taptiqom (jednom na dan), 0,0015% tafluprostom (jednom dnevno) i 0,5% timololom (dva puta dnevno). Koncentracije tafluprostične kiseline u plazmi bile su najviše 10 minuta nakon doziranja, a opadale su ispod donje granice detekcije (10 pg/ml) 30 minuta prije doziranja Taptiqoma. Nakupljanje tafluprostične kiseline bilo je zanemarivo, a srednja vrijednost  $AUC_{0-last}$  tafluprostične kiseline (monoterapija:  $4,45 \pm 2,57$  pg·h/ml; Taptiqom:  $3,60 \pm 3,70$  pg·h/ml) i srednja vrijednost  $C_{max}$  (monoterapija:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; Taptiqom:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) bile su blago niže s Taptiqomom u usporedbi s monoterapijom tafluprostom 8. dana. Plazmatske koncentracije timolola dosegnule su najviše vrijednosti pri medijanu  $T_{max}$  od 15 i 37,5 minuta nakon doziranja lijeka Taptiqom 1. odnosno 8. dana. Srednja vrijednost  $AUC_{0-last}$  8. dana za timolol (monoterapija:  $5750 \pm 2440$  pg·h/ml; Taptiqom:  $4560 \pm 2980$  pg·h/ml) i srednja vrijednost  $C_{max}$  (monoterapija:  $1100 \pm 550$  pg/ml; Taptiqom:  $840 \pm 520$  pg/ml) bile su obje nešto niže s lijekom Taptiqom u usporedbi s monoterapijom timololom. Niža plazmatska izloženost timololu s Taptiqomom čini se uzrokovana doziranjem Taptiqoma jednom dnevno naspram doziranja monoterapije timolola dva puta dnevno.

Tafluprostol i timolol apsorbiraju se kroz rožnicu. Kod kunića, kornealna penetracija tafluprosta iz Taptiqoma bila je slična onoj kod monopripravaka tafluprosta nakon jedne primjene, dok je penetracija timolola iz Taptiqoma bila nešto manja u usporedbi s monopripravkom timolola. Za tafluprostičnu kiselinu  $AUC_{4h}$  je iznosio  $7,5$  ng·h/ml nakon primjene Taptiqoma i  $7,7$  ng·h/ml nakon primjene monopripravka tafluprosta. Za timolol  $AUC_{4h}$  je iznosio  $585$  ng·h/ml nakon primjene Taptiqoma odnosno  $737$  ng h/ml nakon primjene monopripravka timolola.  $T_{max}$  za tafluprostičnu kiselinu iznosio je 60 minuta i za Taptiqom i monopripravak tafluprosta, dok je  $T_{max}$  za timolol iznosio 60 minuta za Taptiqom i 30 minuta za monopripravak timolola.

### Distribucija

#### Tafluprost

Kod majmuna nije bilo specifične distribucije radioizotopom označenog tafluprosta u cilijarnom tijelu šarenice ili u žilnici uključujući i pigmentni epitel mrežnice, što ukazuje na nizak afinitet za pigment melanin. U autoradiografskom ispitivanju cijelog tijela u štakora, najveća koncentracija radioaktivnosti uočena je u rožnici, a nakon toga u očnim kaptcima, bjeloočnici i šarenici. Radioaktivnost je izvan oka bila raspoređena na suzni aparat, nepce, jednjak i probavni trakt, bubreg, jetra, žučni mjehur i mokraćni mjehur. Vezivanje tafluprosta na humani serumski albumin *in vitro* iznosilo je 99% kod doze tafluprostične kiseline od 500 ng/ml.

#### Timolol

Vršna razina radioaktivnosti povezane s timololom u očnoj vodici dosegnuta je 30 minuta nakon jedne primjene  $^3H$ -radioizotopom označenog timolola (0,5% otopina: 20  $\mu$ l/oko) u oba oka kod kunića. Timolol se eliminira iz očne vodice puno brže nego iz pigmentiranih tkiva šarenice i cilijarnog tijela.

### Biotransformacija

#### Tafluprost

Glavni metabolički put tafluprosta u ljudi, ispitivan *in vitro* je hidroliza do farmakološki aktivnog metabolita, tafluprostične kiseline, koja se dalje metabolizira glukuronidacijom ili beta-oksidacijom. Produkti beta-oksidacije 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor tafluprostične kiseline, koji su farmakološki inaktivni, mogu se glukoronizirati ili hidroksilirati. Enzimski sustav citokroma P450 (CYP) ne sudjeluje u metabolizmu tafluprostične kiseline. Na temelju ispitivanja tkiva rožnice u kunića i s pročišćenim enzimima određeno je da je karboksilesteraza glavna esteraza odgovorna za hidrolizu estera do tafluprostične kiseline. Butilkolinesteraza, ali ne i acetilkolinesteraza mogu također pridonijeti hidrolizi.

#### Timolol

Timolol se metabolizira prvenstveno u jetri putem enzima CYP2D6 do inaktivnog metabolita, koji se prvenstveno izlučuje putem bubrega.

### Eliminacija

### Tafluprost

Nakon primjene  $^3\text{H}$ -tafluprosta (0,005 % oftalmička otopina; 5  $\mu\text{l}$ /oko) jednom dnevno tijekom 21 dana u oba oka štakora, približno 87% ukupne doze radioaktivnosti otkriveno je u ekskretu. Postotak ukupne izlučene doze u urinu iznosio je približno 27-38%, a približno 44-58% doze izlučeno je u fecesu.

### Timolol

Poluvijek eliminacije iz humane plazme iznosi približno 4 sata. Timolol se opsežno metabolizira u jetri, a metaboliti se izlučuju u urinu uz 20% nepromijenjenog timolola nakon peroralne primjene.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Taptiqom

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i okularnih farmakokinetičkih ispitivanja. Profili okularne i sistemske sigurnosti pojedinih komponenti dobro su utvrđeni.

### Tafluprost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, sistemske toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Kao i s drugim PGF2 agonistima, ponovljena doza pri topikalnoj primjeni tafluprosta u oko majmuna izazvala je ireverzibilne učinke na pigmentaciju šarenice i reverzibilno povećanje palpebralne fisure.

Pojačana kontrakcija uterusa kod štakora i kunića *in vitro* primijećena je pri koncentracijama tafluprostične kiseline koje su bile od 4 do 40 puta više od maksimalnih koncentracija trafluprostične kiseline u plazmi u ljudi. Uterotoničko djelovanje tafluprosta nije se ispitivalo na preparatima humanog uterusa.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provela su se intravenskom primjenom na štakorima i kunićima. Kod štakora nisu bili primijećeni štetni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj pri sustavnoj izloženosti koja je bila više od 12 000 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti na temelju  $C_{\text{max}}$  ili više od 2200 puta na temelju AUC-a.

U konvencionalnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja, tafluprost je prouzročio smanjenje fetalne tjelesne težine i povećao postimplantacijske gubitke. Tafluprost je povećao incidenciju poremećaja kostura kod štakora, kao i incidenciju malformacija lubanje, mozga i kralježnice kod kunića. U ispitivanjima na kunićima, plazmatske razine tafluprosta i njegovih metabolita bile su ispod razine kvantifikacije.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, povećan mortalitet okota, smanjena tjelesna težina i usporeno odmatanje uški primijećeni su u podmlatka pri dozama tafluprosta koje su bile više od 20 puta veće od kliničkih doza.

Pokusi na štakorima s radioizotopom označenim tafluprostom pokazali su da se oko 0,1% topikalno primijenjene doze u oko izlučilo mlijekom. Kako je poluzivot djelatnog metabolita (tafluprostične kiseline) u plazmi jako kratak (ne može se detektirati nakon 30 minuta u ljudi), veći dio radioaktivnosti vjerojatno je predstavljao farmakološki slabo djelatne ili nedjelatne metabolite. Na temelju metabolizma tafluprosta i prirodnih prostaglandina, očekuje se da će oralna bioraspodjelivost biti vrlo niska.

### Timolol

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glicerol

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat  
dinatrijev edetat  
polisorbit 80  
kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid za podešavanje pH  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Nakon prvog otvaranja bočice, rok valjanosti je 3 mjeseca.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja bočice:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°. Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirna bočica od polietilena niske gustoće (LDPE) s bijelim oftalmološkim raspršivačem na potiskivanje (*engl.* OSD - Ophthalmic Squeeze Dispenser) (polietilen, polipropilen, ciklički olefinski kopolimer) s plavim polietilenskim čepom koji sadrži zaštitnu traku.

Dostupna su sljedeća pakiranja: kutije koje sadrže 1 ili 3 bočice od 3 ml (svaka namijenjena za 1 mjesec primjene od strane bolesnika), 1 bočicu od 5 ml (za 2 mjeseca) ili 1 bočicu od 7 ml (za 3 mjeseca).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-889782438

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

17. kolovoza 2020.-/

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. ožujka 2022.