

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Taptiqom, 15 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 15 mikrogramów tafluprostu i 5 mg tymololu (w postaci tymololu maleinianu).

Jeden pojemnik jednodawkowy (0,3 ml) kropli do oczu, roztworu zawiera 4,5 mikrograma tafluprostu i 1,5 mg tymololu.

Jedna kropla (około 30 µl) zawiera około 0,45 mikrograma tafluprostu i 0,15 mg tymololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 1,3 mg fosforanów, a jedna kropla zawiera około 0,04 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym (krople do oczu)

Przejrzysty, bezbarwny roztwór o pH 6,0-6,7 i osmolalności 290-370 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. Intraocular Pressure, IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowaną miejscowo monoterapię beta-adrenolitykami lub analogami prostaglandyn, i którzy wymagają leczenia skojarzonego i mogliby odnieść korzyść ze stosowania kropli do oczu bez środka konserwującego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane leczenie to jedna kropla do worka spojówkowego oka (oczu) objętych procesem chorobowym raz na dobę.

W przypadku pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli na dobę do oka (oczu) objętych procesem chorobowym.

Produkt leczniczy Taptiqom jest to jałowy roztwór bez środka konserwującego zapakowany w pojemnik jednodawkowy. Tylko do jednorazowego użytku; zawartość jednego pojemnika wystarcza do podania leku do obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć natychmiast po użyciu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Taptiqom u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Nie zaleca się stosowania produktu Taptiqom u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kropli do oczu z tafluprostem i tymololem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, w związku z czym u takich pacjentów lek ten należy stosować ostrożnie.

Sposób podawania

Podanie do oka

Aby zmniejszyć ryzyko ściemnienia skóry powiek należy wytrzeć pozostały na skórze nadmiar roztworu.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania produktu.

Jeśli stosuje się miejscowo do oczu więcej niż jeden produkt leczniczy, to każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie nie wcześniej niż po 15 minutach.

Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania kontaktu pojemnika z okiem i otaczającymi je strukturami, bowiem może to spowodować uraz oka (patrz instrukcja stosowania).

Należy także poinformować pacjentów, że niewłaściwe obchodzenie się z roztworami do oczu może doprowadzić do ich zanieczyszczenia bakteriami powodującymi zakażenia oczu. Stosowanie zanieczyszczonych roztworów może doprowadzić do poważnego uszkodzenia oka i w konsekwencji utraty wzroku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna choroba dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego niekontrolowany za pomocą rozrusznika serca. Objawowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie ogólnoustrojowe:

Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oczu, tafluprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Z powodu obecności składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne, tymololu, mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz inne działania niepożądane, które obserwuje się w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Metody zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca:

W przypadku pacjentów z chorobami układu krążenia (na przykład chorobą wieńcową, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem tętniczym, należy poddać krytycznej ocenie leczenie beta-adrenolitykami i rozważyć leczenie z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować pod kątem objawów nasilenia tych chorób oraz działań niepożądanych.

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe beta-adrenolityków należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyń:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia oddechowe:

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku skurczu oskrzeli, u pacjentów z astmą, po podaniu niektórych beta-adrenolityków do oczu. U pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) produkt Taptiqom należy stosować z ostrożnością i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca:

Leki beta-adrenolityczne należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do samoistnej hipoglikemii lub pacjentów z niestabilną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów.

Choroby rogówki:

Beta-adrenolityki stosowane do oczu mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami rogówki.

Inne beta-adrenolityki:

W przypadku podania tymololu (składnika produktu Taptiqom) pacjentom już przyjmującym ogólnoustrojowy beta-adrenolityk może dojść do zwiększenia wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub nasilenia znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować reakcję na leczenie u takich pacjentów. Stosowanie dwóch miejscowo działających leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania:

W przypadku pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, bezpośrednim celem leczenia jest ponowne otwarcie kąta. Wymaga to zastosowania leku zwężającego źrenicę. Tymolol wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na źrenicę. W przypadku stosowania tymololu w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze z zamkniętym kątem, należy go stosować w skojarzeniu z lekiem zwężającym źrenicę, a nie w monoterapii.

Reakcje anafilaktyczne:

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergeny może nastąpić bardziej intensywna reakcja na powtarzającą się ekspozycję na te alergeny i brak odpowiedzi klinicznej na zwykłe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyniówki:

Obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka w związku z podaniem roztworów wodnych leków supresyjnych (np. tymololu lub acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie do operacji chirurgicznej:

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą zahamować ogólnoustrojowe beta-agonistyczne działanie np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany, że pacjent otrzymuje tymolol.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powiek i nasilenia zabarwienia tęczówki, co związane jest z leczeniem tafluprostem. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko.

Zmiany w zabarwieniu tęczówki pojawiają się powoli i mogą pozostać niezauważone przez kilka miesięcy. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, np. niebiesko-

brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym. Ryzyko trwałej różnobarwności oczu w przypadku jednostronnego leczenia jest oczywiste.

Istnieje możliwość wzrostu włosów w miejscach, w których roztwór tafluprostu wchodzi wielokrotnie w kontakt ze skórą.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu tafluprostu w leczeniu jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym lub wąskim kątem przesączania oraz jaskry wrodzonej. Doświadczenie w stosowaniu tafluprostu u pacjentów z bezsoczewkowatością (afakia) oraz w leczeniu jaskry barwnikowej i torebkowej jest ograniczone.

Należy zachować ostrożność, stosując tafluprost u pacjentów z bezsoczewkowatością, bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki lub po wszczępieniu soczewki przedniokomorowej, oraz u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku płamki żółtej lub zapalenia tęczówki/błony naczyniowej oka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas stosowania roztworów beta-adrenolityków do oczu w skojarzeniu z doustnymi lekami blokującymi kanał wapniowy, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami i guanetydyną. Doustne leki beta-adrenolityczne mogą nasilić nadciśnienie z efektu odbicia, jakie może nastąpić po odstawieniu klonidyny.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem zgłaszano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję). Opisywano sporadyczne przypadki rozszerzenia źrenic wynikające z jednoczesnego stosowania okulistywnych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Taptiqom u kobiet w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem Taptiqom.

Produktu Taptiqom nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne (jeżeli nie ma innych dostępnych możliwości leczenia).

Tafluprost:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tafluprostu u kobiet w okresie ciąży. Tafluprost może wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży lub rozwój płodu/novorodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Tymolol:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Tymololu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Metody zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad wrodzonych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego przy podawaniu beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto u noworodków zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddechowe i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do czasu

porodu. W przypadku stosowania produktu Taptiqom do momentu porodu, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia.

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania klinicznych objawów blokady receptorów beta u niemowlęcia. Metody zmniejszenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Nie wiadomo, czy tafluprost i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tafluprostu i (lub) jego metabolitów do mleka (szczegóły – patrz punkt 5.3). Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tafluprost podawany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych u niemowlęcia.

Jako środek ostrożności, nie zaleca się karmienia piersią, jeżeli konieczne jest stosowanie produktu Taptiqom.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Taptiqom na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Taptiqom na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie wystąpienia działań niepożądanych, takich jak przejściowa utrata ostrości widzenia przy zakraplaniu produktu, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn do momentu powrotu dobrego samopoczucia i ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Ponad 484 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Taptiqom w badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie spojówek/oczu. Wystąpiło ono u około 7% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych w Europie; w większości przypadków było łagodne, a u 1,2% pacjentów wiązało się z przerwaniem leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu Taptiqom były ograniczone do działań niepożądanych zgłaszanych wcześniej podczas monoterapii substancjami czynnymi — tafluprostem lub tymololem. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych swoistych dla produktu Taptiqom. Większość zgłoszonych działań niepożądanych dotyczyła oka i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

Podobnie jak inne leki okulistyczne podawane miejscowo, tafluprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Może to prowadzić do podobnych działań niepożądanych jak po podaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Wymienione działania niepożądane obejmują też działania obserwowane przy stosowaniu klasy okulistycznych beta-adrenolityków.

W trakcie badań klinicznych produktu Taptiqom zgłoszono następujące działania niepożądane (w każdej grupie częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem). Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona za pomocą następującej konwencji:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$

Nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
----------	--

Taptiqom (preparat z tafluprostem i tymololem)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Przekrwienie spojówek/oka, świąd oka, ból oka, zmiany rzęs (wzrost długości, grubości i liczby rzęs), zmiana koloru rzęs, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nieostre widzenie, światłowstręt
	Niezbyt często	Nieprawidłowe odczucia w oku, suchość oka, dyskomfort w oku, zapalenie spojówek, rumień powieki, reakcja alergiczna w oku, obrzęk powieki, powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki, nasilone łzawienie, zapalenie komory przedniej, astenopia (nieomoga widzenia), zapalenie brzegów powiek

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane dla jednej z substancji czynnych (tafluprostu lub tymololu), które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania produktu Taptiqom, wymieniono poniżej:

Tafluprost

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Zmniejszenie ostrości wzroku, nasilenie pigmentacji tęczówki, pigmentacja brzegów powiek, obrzęk spojówek, wysięk z oka, obecność komórek w komorze przedniej, zaczerwienienie komory przedniej, alergiczne zapalenie spojówek, pigmentacja spojówek, grudki na spojówkach, pogłębienie bruzdy powieki, zapalenie tęczówki/zapalenie błony naczyniowej, obrzęk plamki żółtej/torbielowaty obrzęk plamki żółtej.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne owłosienie powiek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaostrzenie astmy, duszność

Tymolol

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego	Przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, anafilaksja, świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność, koszmary nocne, utrata pamięci, nerwowość, halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, omdlenie, parestezje, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki, zmniejszenie wrażliwości rogówki, zaburzenia widzenia włącznie ze zmianami refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę), opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu trabekulektomii (patrz punkt 4.4 Szczegółne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), łzawienie, nadżerki rogówki.
Zaburzenia ucha i błędnika	Dzwonienie w uszach
Zaburzenia serca	Rzadkoskurcz, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, blok serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, chromanie, objaw Raynauda, zimne stopy i dłonie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z chorobą bronchospastyczną występującą przed leczeniem), niewydolność oddechowa, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, niestrawność, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Toczeń rumieniowaty układowy, mialgia, artropatia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Choroba Peyroniego, zmniejszenie libido, zaburzenia czynności seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie/zmęczenie, pragnienie

U niektórych pacjentów z poważnym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jest praktycznie niemożliwe, aby po miejscowym podaniu tafluprostu doszło do przedawkowania lub związanej z nim toksyczności.

Istnieją doniesienia o przypadkowym przedawkowaniu tymololu powodującym działania ogólnoustrojowe podobne do obserwowanych przy stosowaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków, takie jak: zawroty głowy, ból głowy, duszność, rzadkoskurcz, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca (patrz także punkt 4.8).

W razie przedawkowania produktu Taptiqom leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. Tymolol jest trudno usuwalny przez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu jaskry i zwężające źrenicę, beta-adrenolityki; kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt Taptiqom jest stałym połączeniem dwóch substancji czynnych, tafluprostu i tymololu. Te dwie substancje czynne obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe dzięki synergistycznemu mechanizmowi działania, a ich łączne działanie zapewnia dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno.

Tafluprost jest fluorowanym analogiem prostaglandyny F_{2α}. Wolny kwas tafluprostu (tafluprostowy), będący czynnym biologicznie metabolitem tafluprostu, jest bardzo silnym wybiórczym agonistą ludzkiego receptora prostaglandynowego FP. Badania farmakodynamiczne na małpach wskazują, że tafluprost obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Tymololu maleinian jest nieselektywnym środkiem blokującym receptory adrenergiczne beta. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu prowadzący do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest jeszcze poznany, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny i tonografii wskazują, że mechanizm działania może być związany głównie ze zmniejszeniem produkcji cieczy wodnistej. Jednakże w niektórych badaniach zaobserwowano także nieznaczne zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.

Skuteczność kliniczna

W 6-miesięcznym badaniu (n=400) obejmującym pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, oraz średnim IOP bez leczenia wynoszącym 24-26 mmHg, porównywano obniżające IOP działanie produktu Taptiqom (raz na dobę rano) z jednoczesnym podawaniem 0,0015% roztworu tafluprostu (raz na dobę rano) i 0,5% roztworu tymololu (dwa razy na dobę). Taptiqom był równoważny (*non-inferior*) w odniesieniu do efektu działania jednocześnie podawanego 0,0015% roztworu tafluprostu i 0,5% roztworu tymololu dla wszystkich punktów czasowych i wszystkich wizyt, przy generalnie stosowanym marginesie równoważności wynoszącym 1,5 mm Hg. Średnie zmniejszenie IOP w ciągu dnia

wobec wartości wyjściowej wynosiło 8 mm Hg w obu grupach w głównym punkcie oceny po 6 miesiącach (zakres zmniejszenia od 7 do 9 mm Hg w obu grupach w różnych punktach czasowych podczas dnia, określony podczas wizyt w ramach badania).

W innym 6-miesięcznym badaniu (n=564) porównywano Taptiqom z monoterapiami odnośnymi produktami u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym oraz średnim IOP bez leczenia wynoszącym 24-27 mm Hg. Pacjenci z niewystarczającą kontrolą przy stosowaniu 0,0015% roztworu tafluprostu (IOP podczas leczenia 20 mm Hg lub większe) lub 0,5% roztworu tymololu (IOP podczas leczenia 22 mm Hg lub większe) zostali losowo przydzieleni do leczenia produktem Taptiqom lub tą samą monoterapią. Średnie zmniejszenie IOP w ciągu dnia przy leczeniu produktem Taptiqom było statystycznie większe od osiąganego przy podawaniu tafluprostu raz na dobę rano lub tymololu podawanego dwa razy na dobę podczas wizyt po 6 tygodniach, 3 miesiącach (główne kryterium oceny skuteczności) oraz 6 miesiącach. Średnie zmniejszenie IOP w ciągu dnia wobec wartości wyjściowej przy leczeniu produktem Taptiqom po 3 miesiącach wynosiło 9 mm Hg, w porównaniu do 7 mm Hg obserwowanego w obu grupach monoterapii. Zmniejszenie IOP w ciągu dnia przy leczeniu produktem Taptiqom podczas wizyt wahało się od 8 do 9 mm Hg w grupie monoterapii tafluprostem oraz od 7 do 9 mm Hg w grupie porównawczej monoterapii tymololem.

Zbiornicze dane pochodzące od leczonych produktem Taptiqom pacjentów z tych dwóch kluczowych badań z dużym wyjściowym IOP wynoszącym 26 mm Hg (średnia wartość w ciągu dnia) lub więcej (n=168) wykazały, że średnie zmniejszenie IOP w ciągu dnia wynosiło 10 mm Hg w głównych punktach oceny (po 3 lub 6 miesiącach), wahał się od 9 do 12 mm Hg w różnych punktach czasowych w ciągu dnia.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Taptiqom we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenie tafluprostu w postaci kwasu oraz tymololu w osoczu analizowano u zdrowych ochotników po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu produktu Taptiqom do oka przez osiem dni (raz na dobę), 0,0015% roztworu tafluprostu (raz na dobę) i 0,5% roztworu tymololu (dwa razy na dobę). Stężenie tafluprostu w postaci kwasu w osoczu osiągało maksimum po 10 minutach od podania i spadało poniżej granicy wykrywalności (10 pg/ml) przed upływem 30 minut od podania produktu Taptiqom. Akumulacja kwasowej postaci tafluprostu była pomijalna, a jej wartości średniego AUC_{0-ost} (monoterapia: $4,45 \pm 2,57$ pg*godz./ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg*godz./ml) i średniego C_{max} (monoterapia: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) w dniu 8 były nieznacznie mniejsze dla produktu Taptiqom niż dla monoterapii tafluprostem. Stężenie tymololu w osoczu osiągnęło maksimum po medianie T_{max} wynoszącej 15 i 37,5 minuty po podaniu produktu Taptiqom, odpowiednio, w dniu 1 i dniu 8. Średnia wartość AUC_{0-ost} tymololu (monoterapia: 5750 ± 2440 pg*godz./ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg*godz./ml) i średnie C_{max} (monoterapia: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) w dniu 8 były nieznacznie mniejsze dla produktu Taptiqom niż dla monoterapii tymololem. Mniejsza ekspozycja na tymolol w osoczu przy stosowaniu produktu Taptiqom wydaje się wynikać z podawania raz na dobę, wobec podawania dwa razy na dobę przy monoterapii tymololem.

Tafluprost i tymolol są wchłaniane przez rogówkę. U królików penetracja tafluprostu pochodzącego z produktu Taptiqom przez rogówkę była podobna do obserwowanej przy stosowaniu jednoskładnikowego produktu zawierającego tafluprost po jednorazowym podaniu, natomiast penetracja tymololu z produktu Taptiqom była nieco mniejsza w porównaniu do jednoskładnikowego produktu zawierającego tymolol. W odniesieniu do kwasowej postaci tafluprostu, AUC_{4h} wynosiło $7,5$ ng*godz./ml po podaniu produktu Taptiqom i $7,7$ ng*godz./ml po podaniu jednoskładnikowego produktu zawierającego tafluprost. W odniesieniu do tymololu, AUC_{4h} wynosiło 585 ng*godz./ml i 737 ng*godz./ml po podaniu, odpowiednio, produktu Taptiqom i jednoskładnikowego produktu zawierającego tymolol. Wartość T_{max} kwasowej postaci tafluprostu wynosiła 60 minut dla produktu Taptiqom, jak i jednoskładnikowego produktu zawierającego tafluprost, natomiast dla tymololu wartość T_{max} wynosiła 60 minut dla produktu Taptiqom i 30 minut dla jednoskładnikowego produktu zawierającego tymolol.

Dystrybucja

Tafluprost

W badaniach na małpach nie stwierdzono swoistej dystrybucji znakowanego radioaktywnie tafluprostu w obrębie tęczówki i ciała rzęskowego oraz naczyniówki łącznie z nabłonkiem barwnikowym siatkówki, co wskazuje na małe powinowactwo leku do melaniny.

W autoradiograficznym badaniu całego ciała szczurów najwyższy poziom radioaktywności był obserwowany w rogówce, następnie w powiekach, twardówce i tęczówce. Oprócz tego dystrybucję radioaktywnej dawki obserwowano w narządzie łzowym, podniebieniu, przełyku i przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie, pęcherzyku żółciowym i pęcherzu moczowym. Wiązanie kwasowej postaci tafluprostu do albuminy ludzkiej surowicy *in vitro* wyniosło 99% przy stężeniu 500 ng/ml kwasu tafluprostu.

Tymolol

Przy jednorazowym podaniu do obu oczu tymololu znakowanego izotopem ^3H (0,5% roztwór: 20 μl /oko) u królików maksymalne nasilenie promieniowania związanego z tymololem w cieczy wodnistej zostało osiągnięte po 30 minutach od podania. Tymolol jest eliminowany z cieczy wodnistej znacznie szybciej niż z zawierającej pigment tkanki tęczówki i ciała rzęskowego.

Metabolizm

Tafluprost

U ludzi głównym szlakiem przemian metabolicznych tafluprostu, który był badany *in vitro*, jest hydroliza do farmakologicznie czynnego metabolitu, kwasu tafluprostowego, który jest następnie metabolizowany na drodze glukuronizacji lub beta-oksydacji. Produkty beta-oksydacji, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor kwasowej postaci tafluprostu, które są nieczynne farmakologicznie, mogą ulec glukuronizacji lub hydroksylacji. Układ enzymów cytochromu P450 (CYP) nie bierze udziału w metabolizmie wolnego kwasu tafluprostu. W oparciu o wyniki badania tkanki rogówki królików przy zastosowaniu oczyszczonych enzymów stwierdzono, że esterazą odpowiedzialną za hydrolizę estru do kwasowej postaci tafluprostu jest esteraza karboksylowa. W hydrolizie może uczestniczyć również butylocholinoesteraza, ale nie uczestniczy w niej acetylocholinoesteraza.

Tymolol

Tymolol jest metabolizowany w wątrobie głównie przez enzym CYP2D6 do nieczynnych metabolitów, które są następnie wydalane w większości przez nerki

Eliminacja

Tafluprost

Po podawaniu raz na dobę ^3H -tafluprostu (0,005% roztwór do oczu; 5 μl /oko) przez 21 dni do obydwu oczu u królików odzyskano w odchodach około 87% całkowitej dawki radioaktywnej. Procent całkowitej dawki wydalanej w moczu wynosił około 27-38%, a wydalanej w kale około 44-58%.

Tymolol

Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji z ludzkiego osocza wynosi około 4 godzin. Po podaniu doustnym tymolol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, a metabolity są wydalane z moczem razem z 20% niezmienionego tymololu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Taptiqom

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań farmakokinetyki po podaniu do oka, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników produktu jest dobrze poznany.

Tafluprost

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności ogólnoustrojowej po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak w przypadku innych agonistów PGF₂, tafluprost podawany wielokrotnie miejscowo do oka u małp powodował nieodwracalne zmiany zabarwienia tęczówki i przemijające poszerzenie szpary powiekowej.

Zaobserwowano nasilenie skurczów macicy szczurów i królików *in vitro* przy stężeniu kwasu tafluprostu przekraczającym, odpowiednio, 4 do 40 razy maksymalne stężenie kwasu tafluprostu w osoczu u człowieka. Nie przeprowadzono badań wpływu tafluprostu na nasilenie skurczów macicy na preparatach ludzkiej macicy.

Przeprowadzono badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa u szczurów i królików przy podawaniu dożylnym. U szczurów nie zaobserwowano negatywnego wpływu na płodność ani wczesny rozwój zarodkowy przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 12 000 razy przekraczającym narażenie kliniczne w oparciu o C_{max} lub przekraczającym je ponad 2200 razy w oparciu o AUC.

W konwencjonalnych badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego tafluprost powodował zmniejszenie masy ciała płodów i wzrost częstości utraty zarodków po implantacji. Tafluprost zwiększał częstość występowania wad układu kostnego u szczurów, jak również wad rozwojowych czaszki, mózgu i kręgosłupa u królików. W badaniu na królikach stężenie tafluprostu i jego metabolitów w osoczu było poniżej granicy oznaczalności.

W badaniu rozwoju płodowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zwiększoną śmiertelność noworodków, zmniejszenie masy ciała oraz opóźnione rozwijanie się małżowiny usznej u potomstwa, przy dawkach tafluprostu przekraczających ponad 20 razy dawkę kliniczną.

W badaniach na szczurach z użyciem znakowanego radioaktywnie tafluprostu wykazano, że około 0,1% dawki podanej miejscowo do oczu przedostaje się do mleka samicy. Ponieważ okres półtrwania czynnego metabolitu (kwasowej postaci tafluprostu) w osoczu jest bardzo krótki (u człowieka niewykrywalny po 30 minutach), większość radioaktywności pochodziła przypuszczalnie z metabolitów o nieznacznej lub zerowej aktywności farmakologicznej. Biorąc pod uwagę metabolizm tafluprostu oraz naturalnych prostaglandyn oczekuje się, że jego biodostępność po podaniu doustnym jest bardzo niska.

Tymolol

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Disodu fosforan dwunastowodny

Disodu edetynian

Polisorbat 80

Kwas solny, stężony i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia właściwego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu saszetki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym otwarciu saszetki:

- Przechowywać pojemnik jednodawkowy w saszetce w celu ochrony przed światłem.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Bezpośrednio po użyciu wyrzucić otwarty pojemnik jednodawkowy razem z nieużytym roztworem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) umieszczone w saszetce z folii z Papier/Aluminium/PE. Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,3 ml roztworu, a każda saszetka zawiera 10 pojemników jednodawkowych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: 30 pojemników jednodawkowych po 0,3 ml i 90 pojemników jednodawkowych po 0,3 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22453

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015.05.18

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2021