

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taptiqom 15 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține: tafluprost 15 micrograme și timolol (sub formă de maleat de timolol) 5 mg.  
Un recipient unidoză (0,3 ml) de picături oftalmice, soluție, conține tafluprost 4,5 micrograme și timolol 1,5 mg.

O picătură (aproximativ 30  $\mu$ l) conține tafluprost aproximativ 0,45 micrograme și timolol 0,15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: un ml soluție picături oftalmice conține 1,3 mg fosfați și o picătură conține aproximativ 0,04 mg fosfați.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție în recipient unidoză (picături oftalmice)

Soluție limpede, incoloră, cu pH de 6,0-6,7 și osmolalitate de 290-370 mOsm/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare (PIO) la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară care nu răspund în mod corespunzător la monoterapia topică cu beta-blocante sau analogi de prostaglandine și necesită o terapie asociată, aceștia putând beneficia de utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Tratamentul recomandat este o picătură oftalmică administrată în sacul conjunctival al ochiului afectat /ochilor afectați o dată pe zi.

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză planificată. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul afectat /ochii afectați.

Taptiqom este o soluție sterilă, care nu conține conservanți, ambalată într-un recipient unidoză. Este numai pentru o singură administrare, un recipient este suficient pentru tratarea ambilor ochi. Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat după utilizare.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Taptiqom la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Taptiqom nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### *Utilizare la vârstnici*

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții vârstnici.

#### *Utilizare în insuficiența renală/hepatică*

Picăturile oftalmice care conțin tafluprost și timolol nu au fost studiate în cazul pacienților cu insuficiență renală/hepatică și, de aceea, Taptiqom trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

#### Mod de administrare

##### **Pentru administrare oftalmică**

Pentru reducerea riscului închiderii la culoare a pielii pleoapelor, pacienții trebuie să ștergă orice soluție în exces de pe piele.

Atunci când se utilizează ocluzia nazolacrimonă sau se închid pleoapele pentru 2 minute, absorbția sistemică se reduce. Acest lucru poate duce la scăderea incidenței reacțiilor adverse sistemice și la creșterea acțiunii locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute.

Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice și pot fi reamplasate după 15 minute.

Pacienții trebuie instruiți să evite ca recipientul să intre în contact cu ochiul sau suprafețele înconjurătoare, deoarece acest lucru ar putea provoca leziuni ale ochiului (vezi instrucțiunile de utilizare).

Pacienții trebuie instruiți, de asemenea, că soluțiile oftalmice, dacă nu sunt manevrate corespunzător, se pot contamina cu bacterii comune cunoscute pentru cauzarea infecțiilor oculare. Utilizarea de soluții contaminate poate duce la afecțiuni oculare grave și pierderea ulterioară a vederii.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Afecțiuni reactive ale căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.

Bradycardie sinusală, sindromul sinusului bolnav, inclusiv bloc sinoatrial, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei necontrolat cu stimulator cardiac. Insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Efecte sistemice:*

Ca și în cazul altor medicamente oftalmice administrate local, tafluprost și timolol sunt absorbite sistemic. Din cauza componentei beta-adrenergice, timolol, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare sau alte reacții adverse care se observă și la administrarea sistemică a blocanților beta-adrenergice. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică topică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

#### *Tulburări cardiace:*

La pacienții cu boli cardiovasculare (de exemplu, boală coronariană, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta-blocante trebuie evaluat critic și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu boli cardiovasculare trebuie supravegheați pentru evidențierea semnelor de deteriorare ale acestor boli și a semnelor de apariție a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului negativ asupra timpului de conducere, beta-blocantele trebuie administrate numai cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

#### *Tulburări vasculare:*

Pacienții cu anomalii/tulburări circulatorii periferice severe (cum sunt: forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

#### *Tulburări respiratorii:*

Reacțiile respiratorii, inclusiv decesul determinat de bronhospasm au fost raportate ca urmare a administrării unor beta-blocante oftalmice la pacienții cu astm bronșic. Taptiqom trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) ușoare/moderate și numai atunci când beneficiul potențial depășește riscul potențial.

#### *Hipoglicemie / diabet:*

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții care prezintă episoade de hipoglicemie spontană sau la pacienții cu diabet instabil, deoarece beta-blocantele pot ascunde semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Beta-blocantele pot ascunde, de asemenea, semnele hipertiroidismului. Întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate accelera agravarea simptomelor.

#### *Boli ale corneei:*

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot induce xeroftalmie. Pacienții cu boli ale corneei trebuie tratați cu prudență.

#### *Alte beta-blocante:*

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate când timololul (o componentă a Taptiqom) este administrat pacienților tratați deja cu un beta-blocant cu administrare sistemică. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Utilizarea a două blocante  $\beta$ -adrenergice cu administrare topică nu este recomandată.

#### *Glaucom cu unghi închis:*

La pacienții cu glaucom cu unghi închis, obiectivul imediat al tratamentului este redeschiderea unghiului. Acest lucru necesită contractarea pupilei cu un miotic. Timololul are un efect redus sau nu are niciun efect asupra pupilei. Când timololul este utilizat pentru reducerea presiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi închis, acesta trebuie administrat împreună cu un miotic și nu în monoterapie.

#### *Reacții anafilactice:*

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni pot fi mai reactivi la expuneri repetate la astfel de alergeni și pot să nu prezinte răspuns la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

#### *Dezlipirea coroidei:*

Dezlipirea coroidei a fost raportată după administrarea tratamentului cu supresoare ale debitului umoral (de exemplu, timolol, acetazolamidă) după procedurile de filtrare.

#### *Anestezie în timpul procedurilor chirurgicale:*

Medicamentele beta-blocante cu administrare oftalmică pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici, de exemplu, ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul este tratat cu timolol.

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie informați despre posibilitatea creșterii genelor, închiderii la culoare a pielii pleoapelor și pigmentării crescute a irisului, efecte care sunt legate de terapia cu tafluprost. Unele dintre aceste schimbări pot fi permanente și pot duce la diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat doar un singur ochi.

Modificarea pigmentării irisului se produce lent și poate să rămână neobservată timp de mai multe luni. Modificarea culorii ochiului a fost observată în mod predominant la pacienții cu irisuri colorate mixt, de exemplu, albastru-brun, cenușiu-brun, galben-brun și verde-brun. Riscul unei heterocromii permanente între ochi este evident în cazurile în care se administrează tratament unilateral.

În cazul în care soluția care conține tafluprost intră repetat în contact cu suprafața pielii, la nivelul acestor zone există posibilitatea creșterii părului.

Nu există experiență privind administrarea tafluprost în caz de glaucom neovascular, cu unghi închis, cu unghi îngust sau congenital. Există doar experiență limitată privind administrarea de tafluprost la pacienți cu afakie și cu glaucom pigmentar sau pseudoexfoliativ.

Se recomandă administrarea cu prudență a tratamentului cu tafluprost la pacienți cu afakie, pacienți cu pseudoafakie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului sau cu implant de lentilă de cameră anterioară sau la pacienți care prezintă factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid sau irită/uveită.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Există posibilitatea apariției de efecte aditive care duc la hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată dacă soluția cu administrare oftalmică care conține beta-blocante este utilizată concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice, guanetidină, administrate oral.

Blocantele  $\beta$ -adrenergice cu administrare orală pot accentua hipertensiunea arterială de rebound care ar putea surveni ca urmare a întreruperii terapiei cu clonidină.

Potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu: scăderea frecvenței cardiace, deprimare cardiacă) a fost raportată pe durata tratamentului concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP2D6 (de exemplu: chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Ocazional au fost raportate cazuri de midriază cauzată de administrarea concomitentă a beta-blocanților cu administrare oftalmică cu adrenalina (epinefrină).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele privind utilizarea Taptiqom la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Taptiqom.

Taptiqom nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar (în cazul în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament).

##### *Tafluprost:*

Datele provenite din utilizarea tafluprost la femeile gravide nu sunt suficiente. Tafluprost poate avea efecte farmacologice dăunătoare în timpul sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

### *Timolol:*

Datele provenite din utilizarea timololului la femeile gravide nu sunt suficiente. Timolol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative, dar au indicat un risc de întârziere a creșterii intrauterine atunci când beta-blocantele se administrează pe cale orală. În plus, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocadă beta-adrenergică (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie) atunci când beta-blocantele s-au administrat până la momentul nașterii. Dacă se administrează Taptiqom până la naștere, nou-născutul trebuie să fie monitorizat atent în primele zile de viață.

### Alăptarea

Beta-blocantele se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice de timolol sub formă de picături oftalmice este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente de medicament pentru a provoca simptome clinice de blocadă beta-adrenergică la sugar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Nu se cunoaște dacă tafluprost și/sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția tafluprost și/sau a metaboliților săi în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, la doze terapeutice de tafluprost sub formă de picături oftalmice este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente de medicament pentru a provoca simptome clinice la sugar.

Ca o măsură de precauție, alăptarea nu este recomandată în cazul în care este necesar tratamentul cu Taptiqom.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele Taptiqom asupra fertilității la om.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectele Taptiqom asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă la instilare apar reacții adverse, cum este încețoșarea de scurtă durată a vederii, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, până când nu se simte bine și vederea nu este clară.

## **4.8 Reacții adverse**

În timpul studiilor clinice, peste 484 de pacienți au fost tratați cu Taptiqom. Reacția adversă cel mai frecvent raportată în legătură cu tratamentul a fost hiperemia conjunctivală oculară. Aceasta a apărut la aproximativ 7% dintre pacienții participanți la studiile clinice din Europa, în cele mai multe dintre cazuri a fost ușoară și a fost asociată cu întreruperea tratamentului la 1,2 % dintre pacienți.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice cu Taptiqom s-au limitat la acelea care au fost raportate anterior în cazul utilizării unei singure substanțe active, fie tafluprost, fie timolol. În studiile clinice nu s-au observat reacții adverse noi, specifice administrării Taptiqom. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost oculare, de o intensitate ușoară sau moderată și niciuna nu a fost gravă.

Ca și în cazul altor medicamente cu administrare oftalmică, utilizate local, tafluprost și timolol sunt absorbite sistemic. Acest lucru poate cauza reacții adverse similare cu cele observate în cazul administrării sistemice a beta-blocantelor. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică topică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Reacțiile adverse enumerate includ reacțiile observate în cadrul clasei de beta-blocante cu administrare oftalmică.

În timpul studiilor clinice cu Taptiqom s-au raportat următoarele reacții adverse (în fiecare grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței).

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

### **Taptiqom (tafluprost/timolol în combinație)**

Clasă de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Mai puțin frecvente	Cefalee
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Hiperemie conjunctivală/oculară, prurit ocular, durere oculară, modificare a genelor (creștere a lungimii, grosimii și a numărului genelor), schimbare a culorii genelor, iritații oculare, senzație de corp străin în ochi, vedere neclară, fotofobie.
	Mai puțin frecvente	Senzații oculare anormale, xeroftalmie, disconfort ocular, conjunctivită, eritem palpebral, alergie oculară, edem palpebral, cheratită punctiformă superficială, creștere a secreției lacrimale, inflamare a camerei anterioare, astenopie, blefarită.

Alte reacții adverse care au fost observate la oricare dintre substanțele active (tafluprost sau timolol) și este posibil să apară și la Taptiqom sunt enumerate mai jos:

### **Tafluprost**

Clasă de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<b>Tulburări oculare</b>	Reducere a acuității vizuale, pigmentare accentuată a irisului, pigmentare palpebrală, edem conjunctival, secreții oculare, reacție celulară la nivelul camerei anterioare, congestie la nivelul camerei anterioare, conjunctivită alergică, pigmentare conjunctivală, foliculi conjunctivali, adâncire a șanțului palpebral, irită/uveită, edem macular/edem macular cistoid.
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Hipertricoză la nivelul pleoapei
<b>Tulburări respiratorii</b>	Exacerbare a astmului bronșic, dispnee.

### **Timolol**

Clasă de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Semne și simptome ale reacțiilor alergice, inclusiv angioedem, urticarie, erupție cutanată localizată și generalizată, anafilaxie, prurit.

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie.
<b>Tulburări psihice</b>	Depresie, insomnie, coșmaruri, pierderi de memorie, nervozitate, halucinații.
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli, sincopă, paretezii, accentuare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală.
<b>Tulburări oculare</b>	Cheratită, scădere a sensibilității corneene, tulburări de vedere, inclusiv modificări privind refracția (din cauza întreruperii terapiei cu miotice, în unele cazuri), ptoză, diplopie, dezlipire a coroidelor în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare 4.4), hipersecreție lacrimală, eroziune corneană.
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Acufene.
<b>Tulburări cardiace</b>	Bradycardie, dureri toracice, palpitații, edem, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, stop cardiac, bloc cardiac, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă.
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială, claudicație, fenomen Raynaud, mâini și picioare reci.
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Dispnee, bronhospasm (în mod predominant la pacienții cu boli bronhospastice preexistente), insuficiență respiratorie, tuse.
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Greață, dispepsie, diaree, xerostomie, disgeuzie, durere abdominală, vărsături.
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie, erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbare a psoriazisului, erupții cutanate tranzitorii.
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Lupus eritematos sistemic, mialgie, artropatie.
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Boală Peyronie, scădere a libidoului, disfuncție sexuală.
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie/oboseală, sete.

Cazuri de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea picăturilor oftalmice care conțin fosfați la unii pacienți cu deteriorări semnificative ale corneei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

În cazul utilizării topice de tafluprost este puțin probabil ca supradozajul să apară sau să se asocieze cu toxicitate.

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental cu timolol, care a determinat efecte sistemice similare celor observate în cazul utilizării sistemice a beta-blocantelor adrenergice, cum sunt: amețeli, cefalee, dificultăți la respirație (dispnee), bradicardie, bronhospasm și stop cardiac (vezi și pct. 4.8).

În caz de supradozaj cu Taptiqom, se impune un tratament simptomatic și de susținere. Timololul nu este dializat rapid.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antiglaucomatoase și miotice, beta-blocante, codul ATC: S01ED51.

#### Mecanism de acțiune

Taptiqom este o combinație în doze fixe de două substanțe active: tafluprost și timolol. Aceste două substanțe active scad presiunea intraoculară (PIO) prin mecanisme complementare de acțiune, iar efectul combinat duce la o reducere suplimentară a PIO, în comparație cu oricare dintre compuși administrat singur.

Tafluprost este un analog fluorinat de prostaglandină F<sub>2α</sub>. Forma acidă de tafluprost, metabolitul biologic activ al tafluprost, este un agonist extrem de puternic și de selectiv al receptorilor prostanoizi FP umani. Studiile farmacodinamice efectuate la maimuțe au indicat că tafluprost reduce presiunea intraoculară prin creșterea fluxului uveoscleral al umorii apoase.

Maleatul de timolol este un blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Mecanismul precis de acțiune a maleatului de timolol în reducerea presiunii intraoculare nu este stabilit clar în acest moment, deși un studiu cu fluoresceină și studiile de tomografie au indicat că acțiunea predominantă poate fi legată de reducerea formării umorii apoase. Cu toate acestea, în unele studii s-a observat și o ușoară creștere a facilitării fluxului.

#### Eficacitate clinică

Într-un studiu cu durata de 6 luni (n=400) efectuat la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și cu o valoare medie a PIO în absența tratamentului de 24-26 mmHg, efectul de reducere a PIO al Taptiqom (administrat o dată pe zi dimineața) a fost comparat cu administrarea concomitentă a soluției care conține tafluprost 0,0015% (utilizată o dată pe zi dimineața) cu o soluție care conține timolol 0,5% (utilizată de două ori pe zi). Taptiqom nu a fost inferior față de efectul tratamentului cu soluțiile care conțin tafluprost 0,0015% și timolol 0,5% administrate concomitent la toate momentele de evaluare din cadrul tuturor vizitelor, cu o marjă de non-inferioritate general utilizată de 1,5 mmHg. Reducerea medie a PIO diurne față de momentul inițial a fost de 8 mmHg în ambele brațe, în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare de la momentul 6 luni (reduceri de 7 - 9 mmHg în ambele brațe, evaluate la momente diferite în timpul zilei pe durata vizitelor de studiu).

Un alt studiu cu durata de 6 luni (n=564) a comparat Taptiqom cu monoterapiile respective la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și valori medii ale PIO în absența tratamentului de 26-27 mmHg. Pacienți controlați insuficient, fie cu soluția care conține tafluprost 0,0015% (PIO 20 mmHg sau mai mare sub tratament), fie cu soluție care conține timolol 0,5% (PIO 22 mmHg sau mai mare sub tratament) au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu Taptiqom sau cu aceeași monoterapie. Reducerea medie a PIO diurnă în urma administrării Taptiqom a fost superioară din punct de vedere statistic față de tratamentul cu tafluprost administrat o dată pe zi dimineața sau cu timolol administrat de două ori pe zi la vizitele de la momentele 6 săptămâni, 3 luni (criteriul principal final de evaluare a eficacității) și 6 luni. În cazul tratamentului cu Taptiqom, reducerea medie a PIO diurne față de valoarea inițială la momentul de evaluare de la 3 luni a fost de 9 mmHg, în comparație cu reducerea cu 7 mmHg observată pentru ambele monoterapii. În urma administrării Taptiqom, PIO s-a redus la momente diferite în timpul zilei determinate pe durata vizitelor cu valori de 8 - 9 mmHg în grupul de comparație cu tafluprost în monoterapie și cu valori de 7 - 9 mmHg în grupul de comparație cu timolol în monoterapie.



Datele combinate obținute de la pacienții tratați cu Taptiqom cu o valoare inițială mare a PIO de 26 mmHg (medie diurnă) sau mai mare în aceste studii pivot (n=168) au arătat că reducerea medie diurnă a PIO a fost de 10 mmHg în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare (la 3 sau 6 luni), încadrându-se între 9 și 12 mmHg la diferite momente în timpul zilei.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Taptiqom la toate subgrupele de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice ale formei acide de tafluprost și ale timololului au fost studiate la voluntari sănătoși după administrarea oftalmică de doze unice și repetate de Taptiqom timp de opt zile (administrat o dată pe zi), soluție care conține tafluprost 0,0015% (administrată o dată pe zi) și soluție care conține timolol 0,5% (administrată de două ori pe zi). Concentrațiile plasmatice maxime ale formei acide de tafluprost au fost atinse la 10 minute după administrarea dozei și au scăzut sub limita inferioară a detecției (10 pg/ml) înainte de trecerea a 30 de minute de la administrarea dozei de Taptiqom. Acumularea formei acide de tafluprost a fost neglijabilă și valoarea medie a  $ASC_{0-last}$  (monoterapie:  $4,45 \pm 2,57$  pg x oră/ml; Taptiqom:  $3,60 \pm 3,70$  pg x oră/ml) și valoarea medie a  $C_{max}$  (monoterapie:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; Taptiqom:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) ale formei acide de tafluprost au fost ambele ușor mai mici în urma administrării Taptiqom, în comparație cu utilizarea de tafluprost în monoterapie, în Ziua 8. Concentrațiile plasmatice maxime ale timololului au fost atinse la valorile medii ale  $T_{max}$  de 15 și 37,5 minute după administrarea dozei de Taptiqom în Ziua 1, respectiv Ziua 8. În Ziua 8 valoarea medie a  $ASC_{0-last}$  (monoterapie:  $5750 \pm 2440$  pg x oră/ml; Taptiqom:  $4560 \pm 2980$  pg x oră/ml) și valoarea medie a  $C_{max}$  (monoterapie:  $1100 \pm 550$  pg/ml; Taptiqom:  $840 \pm 520$  pg/ml) ale timololului au fost ambele ceva mai mici în cazul administrării Taptiqom, în comparație cu utilizarea de timolol în monoterapie. Expunerea plasmatică mai mică la timolol în cazul tratamentului cu Taptiqom se pare că este determinată de administrarea o dată pe zi a dozei de Taptiqom, față de administrarea dozei de două ori pe zi în cazul monoterapiei cu timolol.

Tafluprost și timolol sunt absorbite prin corneea. La iepuri, tafluprost din compoziția Taptiqom a penetrat corneea într-o proporție similară celei obținute în cazul administrării prin instilare unică de tafluprost dintr-un medicament cu o singură substanță activă, în timp ce timololul din compoziția Taptiqom a penetrat corneea într-o proporție ușor mai mică, în comparație cu cea obținută în cazul administrării timololului dintr-un medicament cu o singură substanță activă. Pentru forma acidă de tafluprost,  $ASC_{4h}$  a fost de  $7,5$  ng x oră/ml în urma administrării Taptiqom și de  $7,7$  ng x oră/ml ca urmare a administrării tafluprost într-un medicament cu o singură substanță activă. Pentru timolol,  $ASC_{4h}$  a fost de  $585$  ng x oră/ml și de  $737$  ng x oră/ml ca urmare a administrării Taptiqom, respectiv timolol într-un medicament cu o singură substanță activă.  $T_{max}$  pentru forma acidă de tafluprost a fost de 60 de minute atât pentru Taptiqom, cât și pentru tafluprost într-un medicament cu o singură substanță activă, în timp ce pentru timolol  $T_{max}$  a fost de 60 min pentru Taptiqom și de 30 min pentru timolol într-un medicament cu o singură substanță activă.

### Distribuție

#### Tafluprost

La maimuțe nu a existat o distribuție specifică a tafluprost marcat radioactiv la nivelul irisului, corpului ciliar sau coroidiei, inclusiv la nivelul epitelului pigmentar retinian, ceea ce sugerează o afinitate scăzută pentru pigmentul melanină. Într-un studiu autoradiografic pe întregul corp la șobolan, cea mai mare concentrație de radioactivitate a fost observată în corneea, urmată de pleoape, scleră și iris. În afara ochiului, radioactivitatea a fost distribuită între aparatul lacrimal, palat, esofag și tractul gastro-intestinal, rinichi, ficat, vezica biliară și vezica urinară. Legarea formei acide de tafluprost de albumina serică umană *in vitro* a fost de 99 % la o concentrație de 500 ng/ml a formei acide de tafluprost.

#### Timolol

Nivelul maxim de radioactivitate legată de timolol în umoarea apoasă a fost atins la 30 minute după o aplicare unică de timolol radiomarcant  $^3\text{H}$  (0,5% soluție: 20  $\mu\text{l}$ /ochi) în ambii ochi la iepure. Timololul se elimină din umoarea apoasă mult mai repede decât din țesutul pigmentar al irisului și al corpului ciliar.

### Metabolizare

#### Tafluprost

Calea principală de metabolizare pentru tafluprost la om, care a fost testată *in vitro*, este hidroliza cu formarea metabolitului activ farmacologic, forma acidă de tafluprost, care este ulterior metabolizat prin glucuronoconjugare sau beta-oxidare. Producții beta-oxidării, forma acidă de tafluprost 1,2-dinor și forma acidă de tafluprost 1,2,3,4-tetranor, care sunt inactivе din punct de vedere farmacologic, pot fi glucuronoconjugate sau hidroxilate. Sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) nu este implicat în metabolizarea formei acide de tafluprost. Pe baza studiului țesutului cornean la iepure și cu enzime purificate, principala estereză responsabilă pentru hidroliza esterică cu formarea formei acide de tafluprost este carboxil-esteraza. La hidroliză poate contribui și butilcolinesteraza, nu însă și acetilcolinesteraza.

#### Timolol

Timololul este metabolizat în principal în ficat de către enzima CYP2D6 la metaboliți inactivi, care sunt excretați în principal prin rinichi.

### Eliminare

#### Tafluprost

Ca urmare a administrării o dată pe zi a tafluprost  $^3\text{H}$  (soluție oftalmică 0,005%; 5  $\mu\text{l}$ /ochi) timp de 21 de zile în ambii ochi la șobolan, aproximativ 87% din totalul dozei radioactive a fost recuperată în excremente. Procentul dozei totale excretate în urină a fost de aproximativ 27-38 %, și aproximativ 44-58 % din doză a fost excretată în materiile fecale.

#### Timolol

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare din plasma umană este de circa 4 ore. Timolol este metabolizat în proporție mare în ficat și ca urmare a administrării orale aproximativ 20% dintr-o doză de timolol este excretată nemodificată în urină, iar restul este eliminată în urină sub formă de metaboliți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Taptiqom

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și a studiilor de farmacocinetică oculară. Profilul de siguranță oculară și sistemică a componentelor individuale este bine stabilit.

#### Tafluprost

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea sistemică după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Similar altor agoniști ai PGF<sub>2</sub>, administrarea topică oftalmică repetată a tafluprost la maimuțe a determinat efecte ireversibile asupra pigmentării irisului și un efect reversibil de creștere a fantei palpebrale.

La concentrații ale formei acide de tafluprost de 4, până la respectiv de 40 de ori mai mari decât concentrația plasmatică maximă la om, s-a observat amplificarea contracțiilor uterine *in vitro* la șobolan și iepure. Activitatea uterotonică a tafluprost nu a fost testată pe preparate de uter uman.

S-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării intravenoase la șobolan și iepure. La șobolan, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau asupra dezvoltării embrionare timpurii la un nivel de expunere sistemică de peste 12000 de ori mai

mare decât expunerea clinică maximă calculată în funcție de  $C_{max}$  sau de peste 2200 de ori mai mare decât expunerea clinică maximă calculată în funcție de ASC.

În cadrul studiilor convenționale privind dezvoltarea embrio-fetală, tafluprost a determinat reducerea greutateii corporale fetale și creșterea numărului de pierderi post-implantare. Tafluprost a determinat creșterea incidenței anomaliilor scheletale la șobolani, precum și a incidenței malformațiilor craniene, cerebrale și vertebrale la iepuri. În cadrul studiului la iepure, concentrațiile plasmatice ale tafluprost și ale metaboliților săi s-au situat sub nivelul cuantificabil.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolan, s-au observat creșterea mortalității puilor nou-născuți, scăderea greutateii corporale și întârzierea dezvoltării pavilionului auricular la pui, asociate unor doze de tafluprost de peste 20 ori mai mari decât doza clinică.

Experimentele la șobolan cu tafluprost marcat radioactiv au arătat că aproximativ 0,1% din doza aplicată topic oftalmic a fost excretată în laptele matern. Deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului activ (forma acidă de tafluprost) este foarte scurt (nedetectabil după 30 de minute la om), probabil că cea mai mare parte a nivelului de radioactivitate reprezintă metaboliți care au o activitate farmacologică mică sau inexistentă. Pe baza metabolizării tafluprost și a prostaglandinelor naturale, se așteaptă ca biodisponibilitatea după administrarea orală să fie foarte mică.

### Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glicerol  
Fosfat disodic dodecahidrat  
Edetat disodic  
Polisorbat 80  
Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani  
După prima deschidere a pungii protectoare: 28 zile

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După deschiderea pungii protectoare:

- A se păstra recipientele unidoză în punga protectoare originală pentru a fi protejate de lumină
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C
- A se arunca recipientul unidoză deschis, împreună cu orice soluție rămasă, imediat după utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Recipiente unidoză din polietilenă de joasă densitate (PEJD) ambalate într-o pungă protectoare fabricată din aluminiu laminat cu polietilenă, acoperit cu hârtie. Fiecare recipient unidoză are un volum de umplere de 0,3 ml, iar fiecare pungă protectoare conține 10 flacoane.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: 30 flacoane unidoză x 0,3 ml și 90 flacoane unidoză x 0,3 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14245/2022/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2022

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2022

Informații suplimentare despre acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România [www.anm.ro](http://www.anm.ro).