

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Код Род №

20150020

B6/M/M/K-53743

08.03.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАПТИКОМ 15 микрограма/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка
TARTIQOM 15 micrograms/ml + 5 mg/ml eye drops, solution in single-dose container

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml капки за очи, разтвор, съдържа: 15 микрограма тафлупрост (tafluprost) и 5 mg тимолол (timolol) (като малеат).

Една еднодозова опаковка (0,3 ml) капки за очи, разтвор, съдържа 4,5 микрограма тафлупрост и 1,5 mg тимолол.

Една капка (около 30 µl) съдържа около 0,45 микрограма тафлупрост и 0,15 mg тимолол.

Помощно вещество с известно действие: 1 ml капки за очи, разтвор, съдържа 1,3 mg фосфати, а една капка разтвор съдържа приблизително 0,04 mg фосфати.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка (капки за очи).

Бистър, безцветен разтвор с pH 6,0 - 6,7 и осмолалитет 290 - 370 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Понижаване на вътреочното налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които имат недостатъчен отговор към локална монотерапия с бета-блокери или простагландининови аналози и се нуждаят от комбинирана терапия, и които биха имали полза от капки за очи без консерванти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната терапия е една капка за очи в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно.

Ако се пропусне една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза, според планираното. Дозата не трябва да превишава една капка в засегнатото око (очи) дневно. Таптиком е стерилен разтвор без консерванти, опакован в еднодозова опаковка. За еднократна употреба, една опаковка е достатъчна за лечение и на двете очи. Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли веднага след употреба.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Таптиком при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.



Таптиком не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

Употреба при бъбречно/чернодробно увреждане

Тафлупрост и тимолол не са проучени при пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане и затова Таптиком трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Начин на приложение

Очно приложение

За да се намали рискът от потъмняване на кожата на клепача, пациентите трябва да избърсват излишния разтвор от кожата.

Когато се използва назолакримална оклузия или клепачите се затварят за 2 минути, системната абсорбция се понижава. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и повишаване на локалната активност.

Ако се използва повече от един локален офталмологичен лекарствен продукт, всеки един трябва да се прилага с поне 5 минути разлика.

Контактните лещи трябва да се свалят преди накапване на капките за очи и могат да се поставят обратно след 15 минути.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват опаковката да влиза в контакт с окото или заобикалящите го структури, тъй като това би могло да причини нараняване на окото (вж. указанията за употреба).

Пациентите трябва да бъдат уведомявани също, че разтворите за очи, ако с тях се борави неправилно, могат да се замърсят от обикновени бактерии, за които е известно, че причиняват очни инфекции. Използването на замърсени разтвори може да доведе до сериозно увреждане на очите и последваща загуба на зрение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.

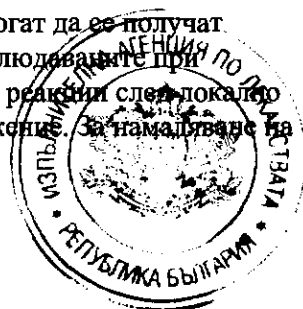
Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, включително синоатриален блок, атриовентрикуларен блок втора или трета степен, неконтролиран чрез пейсмейкър. Изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Системни ефекти

Подобно на други локално прилагани офталмологични средства, тафлупрост и тимолол се абсорбират системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол, могат да се получат сърдечно-съдови, белодробни и други нежелани реакции, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция, вж. точка 4.2.

Сърдечни нарушения



При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, стенокардия на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, терапията с бета-блокери трябва да се прецени критично и да се обмисли терапия с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да бъдат наблюдавани за признаци на влошаване на тези заболявания, както и за нежелани реакции.

Поради негативния си ефект върху времето на провеждане, бета-блокерите трябва да се прилагат само с повишено внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен.

Съдови нарушения

Пациенти с тежки периферни циркулационни нарушения (т.е. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения

Има съобщения за респираторни реакции, включително смърт, поради бронхоспазм при пациенти с астма, след приложение на някои офталмологични бета-блокери. Таптиком трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск.

Хипогликемия/диабет

Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, получаващи спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

Бета-блокерите могат да маскират и признаците на хипертиреозидизъм. Рязкото прекратяване на терапията с бета-блокери може да доведе до влошаване на симптомите.

Корнеални заболявания

Офталмологичните бета-блокери могат да индуцират сухота в очите. Пациенти с корнеални заболявания трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Други бета-блокиращи средства

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системна бета-блокада могат да се усилят, когато тимолол (компонент на Таптиком) се прилага при пациенти, които вече получават системни бета-блокиращи агенти. Отговорът на тези пациенти трябва внимателно да се наблюдава. Употребата на две локални β -адренергични блокиращи средства не се препоръчва.

Закритоъгълна глаукома

При пациенти със закритоъгълна глаукома непосредствената цел на лечението е ъгълът да се отвори отново. Това изисква свиване на зеницата със средство с миотично действие. Тимолол има малък или никакъв ефект върху зеницата. Когато тимолол се използва за намаляване на повишено вътреочно налягане при закритоъгълна глаукома, той трябва да се използва със средство с миотично действие, а не самостоятелно.

Анафилактични реакции

Докато приемат бета-блокери, пациенти с анамнеза за атопия или за тежка анафилактична реакция към разнообразни алергени, могат да бъдат по-реактивни при многократни контакти с такива алергени и да не реагират на обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

Отлепване на хориоидеята

Има съобщения за отлепване на хориоидеята при приложението на терапия с тинни супресори (напр. тимолол, ацетазоламид) след процедури на филтриране.

Хирургична анестезия



Бета-блокиращите офталмологични препарати могат да блокират ефектите на системните бета-агонисти, напр. на адреналин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът получава тимолол.

Преди да започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможност за растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепача и повишена пигментация на ириса, които са свързани с терапията с тафлупрост. Някои от тези промени могат да бъдат трайни и могат да доведат до разлики във външния вид на двете очи, когато само едното око е лекувано.

Промяната в пигментацията на ириса настъпва бавно и може да не е забележима, преди да изминат няколко месеца. Промяната в цвета на окото се наблюдава предимно при пациенти с ириси със смесени цветове, например синьо-кафяв, сиво-кафяв, жълто-кафяв и зелено-кафяв. Рискът от доживотна разлика в цвета на очите в случаи на лечение на едното око е очевиден.

Съществува потенциал за поява на окосмяване на места, където тафлупрост разтвор влиза многократно в контакт с повърхността на кожата.

Няма опит с тафлупрост при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома. Има ограничен опит с тафлупрост при пациенти с афакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Препоръчва се тафлупрост да се прилага с повишено внимание при пациенти с афакия, псевдоафакични пациенти с разкъсана задна лещена капсула или преднокамерни лещи, или при пациенти с известни рискови фактори за кистоиден макулен едем или ирит/увейт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съществува възможност за допълващи се ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато офталмологичен разтвор на бета-блокери се прилага едновременно с перорални блокери на калциевите канали, бета-адренергични блокери, антиаритмични средства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин.

Пероралните β -адренергични блокиращи средства могат да обострят ребаунд хипертонията, която може да последва прекратяването на приема на клонидин.

Има съобщения за усилена системна бета-блокада (напр. понижена сърдечна честота, депресия) по време на комбинирано лечение с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Има отделни съобщения за мидриаза в резултат от едновременната употреба на офталмологични бета-блокери и адреналин (спинефрин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

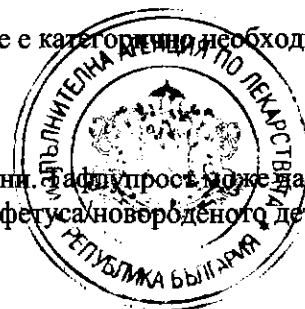
Липсват или има ограничени данни от употребата на Таптиком при бременни жени.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Таптиком.

Таптиком не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо (в случай, че няма други възможности за лечение).

Тафлупрост

Няма достатъчно данни от употребата на тафлупрост при бременни жени. Тафлупрост може да окаже вредно фармакологично въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото дете.



Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Възможният риск за хора не е известен.

Тимолол

Няма достатъчно данни от употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо. За намаляване на системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Епидемиологични проучвания не показват малформативни ефекти, но показват риск от забавяне на вътреутробния растеж, когато бета-блокери се прилагат перорално. В допълнение, при новородени са наблюдавани признаци и симптоми на бета блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия), когато до раждането са прилагани бета-блокери. Ако Таптиком се прилага до раждането, новороденото трябва внимателно да се наблюдава по време на първите дни от живота.

Кърмене

Бета-блокери се екскретират в кърмата. Въпреки това, при терапевтични дози тимолол в капките за очи, малко вероятно е да има достатъчни количества в кърмата, така че да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада при кърмачето. За намаляване на системната абсорбция, вж. точка 4.2. Не е известно дали тафлупрост и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на тафлупрост и/или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Въпреки това, при терапевтични дози тафлупрост в капките за очи, малко вероятно е да има достатъчни количества в кърмата, така че да предизвикат клинични симптоми при кърмачето.

Като предпазна мярка е за предпочитане да не се кърми, ако се налага лечение с Таптиком.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Таптиком върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

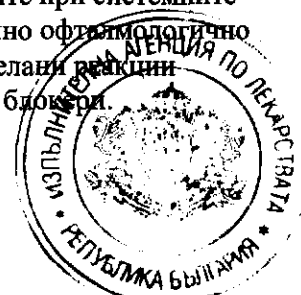
Не са провеждани проучвания за ефектите на Таптиком върху способността за шофиране и работа с машини. Ако по време на приложение се появят нежелани реакции, като преходно замъглено зрение, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини, докато не се почувства добре и има ясно зрение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Над 484 пациенти са лекувани с Таптиком в клинични проучвания. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с лечението, е конюнктивална/очна хиперемия. Тя е възникнала при приблизително 7% от пациентите, участващи в клинични проучвания в Европа, в повечето случаи е била лека и е била свързана с прекратяване на лечението при 1,2% от пациентите.

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, в които е използван Таптиком, са ограничени до съобщените по-рано за всяко от отделните активни вещества тафлупрост или тимолол. В клиничните проучвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за Таптиком. Болшинството от съобщените нежелани реакции са очни, леки или умерени по тежест, и никога не е сериозна.

Както други локално прилагани офталмологични средства, тафлупрост и тимолол се абсорбират системно. Това може да причини подобни нежелани реакции като наблюдаваните при системните бета-блокиращи средства. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. Изброените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани в рамките на класа на офталмологичните бета блокери.



Следните нежелани реакции са съобщени при Таптиком по време на клинични проучвания (във всяка група в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната честота).

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, се определя с помощта на следната конвенция:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки	$< 1/10\,000$
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

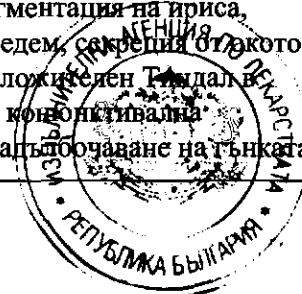
Таптиком (комбинация от тафлупрост/тимолол)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие.
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивална/очна хиперемия, сърбеж в очите, болка в очите, промяна на миглите (увеличени дължина, дебелина и брой на миглите), промяна в цвета на миглите, раздразнение на очите, усещане за наличие на чуждо тяло в очите, замъглено зрение, фотофобия.
	Нечести	Необичайно усещане в окото, сухо око, дискомфорт в очите, конюнктивит, еритем на клепача, очна алергия, оток на клепача, повърхностен точковиден кератит, увеличено сълъзене, възпаление на предната камера, астигматизъм, блефарит.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при всяко от активните вещества (тафлупрост или тимолол), и потенциално могат да се получат и при Таптиком, са изброени по-долу:

Тафлупрост

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на очите	Намалена зрителна острота, увеличена пигментация на ириса, блефарална пигментация, конюнктивален едем, секретация от окото, клетки в течността на предната камера, положителен Тапдал в предната камера, алергичен конюнктивит, конюнктивална пигментация, конюнктивални фоликули, запълночаване на тънката



	на клепача, ирит/увеит, оток на макулата/ цистоиден оток на макулата.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хипертрихоза на клепача.
Респираторни нарушения	Обостряне на астма, диспнея.

Тимолол

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Признаци и симптоми на алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, анафилаксия, пруритус.
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия.
Психични нарушения	Депресия, безсъние, кошмари, загуба на памет, нервност, Халюцинация.
Нарушения на нервната система	Замаяност, синкоп, парестезии, усилване на признаците и симптомите на миастения гравис, мозъчно-съдов инцидент, мозъчна исхемия.
Нарушения на очите	Кератит, понижена корнеална чувствителност, зрителни нарушения, включително рефракторни промени (в някои случаи поради прекратяване на терапия с миотични средства), птоза, диплопия, отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургична намеса (вж. точка 4.4, Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), сълзене, корнеална ерозия.
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус.
Сърдечни нарушения	Брадикардия, болка в гърдите, сърцебиене, оток, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечен арест, сърдечен блок, атриовентрикуларен блок, сърдечна недостатъчност.
Съдови нарушения	Хипотония, клаудикацио, феномен на Рейно, студени ръце и крака.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, бронхоспазм (предимно при пациенти с предшестващо бронхоспастично заболяване), дихателна недостатъчност, кашлица.
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, диспепсия, диария, сухота в устата, дисфузия, болка в корема, повръщане.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, псориазичен обрив или обостряне на псориазис, обрив по кожата.
Нарушения на мускулно скелетната система и съединителната тъкан	Системен лупус еритематодес, миалгия, артропатия.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болест на Пейрони, понижено либидо, сексуална дисфункция.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения/умора, жажда.

Много рядко са докладвани случаи на калцификация на роговицата във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати, при някои пациенти със значително увредена роговица.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Локално предозиране с тафлупрост е малко вероятно да се получи или да бъде свързано с токсичност.

Има съобщения за предозиране по непредпазливост с тимолол, довело до системни ефекти, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блокиращи средства, като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм и сърдечен арест (вж. също точка 4.8).

Ако възникне предозиране с Таптиком, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тимолол не се отстранява лесно чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиглаукомни продукти и миотици, бета-блокиращи средства, АТС код: S01ED51

Механизъм на действие

Таптиком е фиксирана комбинация от две активни вещества: тафлупрост и тимолол. Тези две активни вещества понижават вътреочното налягане (ВОН) чрез допълващи се механизми на действие, а комбинираният ефект води до допълнително понижение на ВОН, в сравнение с всяка от съставките поотделно.



Тафлупрост е флуориран аналог на простагландин F_{2α}. Тафлупрост киселина, биологично активният метаболит на тафлупрост, е много мощен и селективен агонист на човешкия простаноид FP рецептор. Фармакодинамичните проучвания при маймуни показват, че тафлупрост намалява вътреочното налягане като увеличава оттичането на вътреочната течност през увеосклералните пътища.

Тимолол малеат е неселективен блокер на бета-адренергичните рецептори. Точният механизъм на действие на тимолол малеат за понижаване на вътреочното налягане не е ясно установен към този момент, въпреки че едно флуоресценционно проучване и проучвания с тонография показват, че преобладаващият начин на действие може да е свързан с понижено образуване на течност. Въпреки това, в някои проучвания е наблюдавано и леко увеличение в оттичането на течността.

Клинична ефикасност

В едно 6-месечно проучване (n=400) при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертония и средни стойности на нелекувано ВОН между 24 и 26 mmHg, ефектът на понижаване на ВОН от Таптиком (веднъж дневно сутрин) е сравнен с този от едновременно приложение на 0,0015% тафлупрост (веднъж дневно сутрин) и 0,5% тимолол (два пъти дневно). Таптиком е не по-малко ефективен от едновременно използваните 0,0015% тафлупрост и 0,5% тимолол във всички времеви точки и визити при общо използваната граница за не по-ниска ефективност от 1,5 mmHg. Средното намаление на денонощното ВОН от изходно ниво е било 8 mmHg и в двете рамена в първичната крайна точка 6 месеца (намаление в диапазона от 7 до 9 mmHg в двете рамена в различни времеви точки от деня по време на визитите по проучването).

Друго 6-месечно проучване (n=564) е сравнявало Таптиком със съответните монотерапии при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертония и средно нелекувано ВОН 26-27 mmHg. Пациенти с недостатъчен контрол с 0,0015% тафлупрост (ВОН 20 mmHg или повече при лечение) или 0,5% тимолол (ВОН 22 mmHg или повече при лечение) са били рандомизирани за лечение с Таптиком или същата монотерапия. Средното денонощно намаление на ВОН от Таптиком е било статистически по-високо от това от тафлупрост, прилаган веднъж дневно сутрин, или тимолол, прилаган два пъти дневно, на визитите в седмица 6, 3 месеца (първична крайна точка за ефикасност) и 6 месеца. Средното денонощно намаление на ВОН от изходно ниво от Таптиком на 3-ия месец е било 9 mmHg, в сравнение със 7 mmHg, наблюдавано при двете монотерапии. Намалението на ВОН от Таптиком в различните времеви точки в хода на деня по време на визитите е било в диапазона от 8 до 9 mmHg в групата за сравнение с монотерапия с тафлупрост и от 7 до 9 mmHg в групата за сравнение с монотерапия с тимолол.

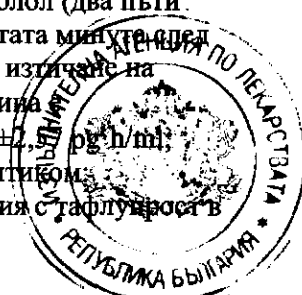
Комбинирани данни от пациенти на лечение с Таптиком с високо изходно ВОН 26 mmHg (средно денонощно) или повече в тези две основни проучвания (n=168) са показали, че средното денонощно намаление на ВОН е било 10 mmHg в първичната крайна точка (3 или 6 месеца) в диапазона между 9 и 12 mmHg в различни времеви точки в хода на деня.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Таптиком във всички подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Плазмените концентрации на тафлупрост киселина и тимолол са изследвани при здрави доброволци след еднократно и многократно прилагане на дози в очите в продължение на осем дни на Таптиком (веднъж дневно), 0,0015% тафлупрост (веднъж дневно) и 0,5% тимолол (два пъти дневно). Плазмените концентрации на тафлупрост киселина достигат пик на 10-тата минута след прилагане на дозата и спадат под долната граница за откриване (10 pg/ml) преди изтичане на 30 минути от прилагане на дозата Таптиком. Натрупването на тафлупрост киселина е пренебрежимо и средната AUC_{0-посл.} на тафлупрост киселина (монотерапия: 4,45±2,5 pg·h/ml; Таптиком: 3,60±3,70 pg·h/ml) и средната C_{max} (монотерапия: 23,9±11,8 pg/ml; Таптиком: 18,7±11,9 pg/ml) са били малко по-ниски при Таптиком в сравнение с монотерапия с тафлупрост в



Ден 8. Плазмените концентрации на тимолол достигат пик при медианни стойности на T_{max} съответно 15 и 37,5 минути след прилагане на дозата Таптиком в Ден 1 и Ден 8. В Ден 8 средната AUC_{0-12h} на тимолол (монотерапия: 5750 ± 2440 pg·h/ml; Таптиком: 4560 ± 2980 pg·h/ml) и средната C_{max} (монотерапия: 1100 ± 550 pg/ml; Таптиком: 840 ± 520 pg/ml) са били малко по-ниски при Таптиком в сравнение с монотерапия с тимолол. По-ниската плазмена експозиция на тимолол при Таптиком изглежда се дължи на прилагането на дози един път дневно за Таптиком спрямо прилагане на дози два пъти дневно при монотерапия с тимолол.

Тафлупрост и тимолол се абсорбират през роговицата. При зайци проникването през роговицата на тафлупрост от Таптиком е било подобно на това на монопрепарат на тафлупрост след еднократно накапване, докато проникването на тимолол е било малко по-ниско от Таптиком, в сравнение с монопрепарат на тимолол. За тафлупрост киселина AUC_{4h} е $7,5$ ng·h/ml след прилагане на Таптиком и $7,7$ ng·h/ml след прилагане на монопрепарат на тафлупрост. За тимолол AUC_{4h} е съответно 585 ng·h/ml и 737 ng·h/ml след прилагане на Таптиком и монопрепарат на тимолол. T_{max} за тафлупрост киселина е 60 минути за Таптиком и монопрепарата на тафлупрост, докато за тимолол T_{max} е 60 мин. за Таптиком и 30 мин. за монопрепарата на тимолол.

Разпределение

Тафлупрост

При маймуни няма специфично разпределение на радиомаркиран тафлупрост в ириса и цилиарното тяло или хориоидеята, включително пигментния епител на ретината, което предполага нисък афинитет към меланина. В проучване с авто-рентгенография на цялото тяло при плъхове, най-високата концентрация на радиоактивност е наблюдавана в роговицата, по-ниска в клепачите, склерата и ириса. Извън окото, радиоактивността се разпространява в слъзния апарат, небцето, хранопровода и стомашно-чревния тракт, бъбреците, черния дроб, жлъчния и пикочния мехур. Свързването на тафлупрост киселина с човешки серумен албумин *in vitro* е 99 % при 500 ng/ml тафлупрост киселина.

Тимолол

Пиковото ниво на свързаната с тимолол радиоактивност във вътреочната течност се достига 30 минути след еднократно прилагане на 3H -радиомаркиран тимолол (0,5% разтвор: 20 μ l/око) в двете очи при зайци. Тимолол се елиминира от вътреочната течност много по-бързо, отколкото от пигментираните тъкани на ириса и цилиарното тяло.

Биотрансформация

Тафлупрост

Главният метаболитен път на тафлупрост при хора, изследван *in vitro*, е хидролизата на фармакологично активния метаболит, тафлупрост киселина, който се подлага на последващ метаболизъм чрез глюкурониране или бета-окисление. Продуктите на бета-окислението 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор тафлупрост киселини, които са фармакологично неактивни, могат да бъдат глюкуронирани или хидроксилени. Ензимната система на цитохром P450 (CYP) не е включена в метаболизма на тафлупрост киселина. Въз основа на проучването на роговичната тъкан при зайци и с пречистени ензими основната естераза, отговорна за естерната хидролиза до тафлупрост киселина, е карбоксилестераза. Бутилхолинестеразата, но не и ацетилхолинестеразата, също може да допринесе за хидролизата.

Тимолол

Тимолол се метаболизира в черния дроб основно чрез ензима CYP2D6 до неактивни метаболити, които се екскретират основно чрез бъбреците.

Елиминиране

Тафлупрост

След приложение на 3H -тафлупрост (0,005 % офталмологичен разтвор; 5 μ l/око) един път на ден за 21 дни в двете очи при плъхове, приблизително 87 % от общата радиоактивна доза се открива в



отпадните продукти от обмяната на веществата. Процентът обща доза, екскретирана в урината, е приблизително 27-38 % и приблизително 44-58 % от дозата, екскретирана във фекалиите.

Тимолол

Видимият полуживот на елиминиране от човешката плазма е около 4 часа. Тимолол се метаболизира изключително в черния дроб и метаболитите се екскретират в урината, в допълнение към 20% непроменен тимолол след перорално приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Таптиком

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучване за токсичност при многократно прилагане и проучвания за очна фармакокинетика. Очният и системният профил на безопасност на отделните компоненти е добре установен.

Тафлупрост

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Както и при други PGF2 агонисти, многократното очно прилагане на тафлупрост при маймуни създава необратими ефекти върху пигментацията на ириса и обратимо уголемяване на клепачната цепка.

Повишено съкращение на мускулите на матката на плъх и заек се наблюдава *in vitro* при концентрации на тафлупрост киселина превишаващи съответно 4 до 40 пъти максималните плазмени концентрации на тафлупрост киселина при хората. Утеротоничната активност на тафлупрост не е изследвана при препарати от човешка матка.

Проведено е проучване за репродуктивната токсичност при плъх и заек с интравенозно приложение. При плъхове не се наблюдават нежелани ефекти върху плодовитостта или ранното развитие на ембрионите при излагане на организма на над 12 000 пъти максималното клинично излагане въз основа на C_{max} или повече от 2200 пъти въз основа на AUC.

В конвенционалните проучвания за ембрио-фетално развитие, тафлупрост причинява намаляване на теглата на зародишите и увеличава загубите след имплантация. Тафлупрост увеличава честотата на скелетни аномалии при плъхове, както и честотата на черепни, мозъчни и гръбначни малформации при зайци. В проучването със зайци, плазмените нива на тафлупрост и неговите метаболити са под нивата за количествено определяне.

В проучването за пре- и постнаталното развитие при плъхове се наблюдава увеличаване на смъртността на новородените, понижено тегло при раждане и забавено разтваряне на ушната мида при потомството, при дози тафлупрост, по-високи от 20 пъти спрямо клиничната доза.

Експериментите при плъхове с радиомаркиран тафлупрост показват, че около 0,1 % от локално приложените дози в очите преминават в млякото. Тъй като полуживотът на активния метаболит (тафлупрост киселина) в плазмата е много къс (не се открива след 30 минути при хора), по-голямата част от радиоактивността вероятно представлява метаболити с ниска или без фармакологична активност. Въз основа на метаболизма на тафлупрост и естествените простагландини, оралната бионаличност се очаква да е много ниска.

Тимолол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Динатриев фосфат додекахидрат
Динатриев едетат
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид за регулиране на pH
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години
След първото отваряне на пликчето: 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
След отваряне на пликчето:

- Съхранявайте еднодозовите опаковки в оригиналното пликче, за да се предпазят от светлина
- Да не се съхранява над 25°C
- Изхвърлете отворената еднодозова опаковка и останалия разтвор веднага след употреба.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозови опаковки от полиетилен с ниска плътност (LDPE), опаковани в пликче, изработено от алуминий-полиетиленов ламинат с хартиено покритие. Всяка еднодозова опаковка има обем на напълване 0,3 ml и във всяко пликче има 10 опаковки.

Налични са следните размери на опаковките: 30 x 0,3 ml еднодозови опаковки и 90 x 0,3 ml еднодозови опаковки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20150020



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 09 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
02/2021

