

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tartiqom 15 μικρογραμμάρια/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει: 15 μικρογραμμάρια ταφλουπρόστης και 5 mg τιμολόλης (ως μηλεϊνική).

Ένας περιέκτης μίας δόσης (0,3 ml) διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων περιέχει 4,5 μικρογραμμάρια ταφλουπρόστης και 1,5 mg τιμολόλης.

Μια σταγόνα (περίπου 30  $\mu$ l) περιέχει περίπου 0,45 μικρογραμμάρια ταφλουπρόστης και 0,15 mg τιμολόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης (οφθαλμικές σταγόνες).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με pH 6,0-6,7 και ωσμωτικότητα 290-370 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ενήλικες ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία με τοπικά χορηγούμενους  $\beta$ -αποκλειστές ή τοπικά χορηγούμενα ανάλογα προσταγλανδίνης και χρήζουν θεραπείας συνδυασμού, και οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων χωρίς συντηρητικά.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη θεραπεία είναι μία οφθαλμική σταγόνα στο θόλο του επιπεφυκότα του(των) προσβεβλημένου(ων) οφθαλμού(ών) μία φορά την ημέρα.

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία σταγόνα ημερησίως στον(στους) προσβεβλημένο(ους) οφθαλμό(ούς).

Το Tartiqom είναι ένα στείρο διάλυμα χωρίς συντηρητικά συσκευασμένο σε περιέκτη μίας δόσης. Για μία μόνο χρήση, ένας περιέκτης επαρκεί για τη θεραπεία και των δύο οφθαλμών. Κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται αμέσως μετά τη χρήση.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tartiqom σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν συνιστάται η χρήση του Tartiqom σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### *Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς*

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Χρήση σε ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία*

Οι οφθαλμικές σταγόνες ταφλουπρόστης και τιμολόλης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου το Targiqom πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Τρόπος χορήγησης

##### **Οφθαλμική χρήση**

Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σκούρου χρώματος στο δέρμα των βλεφάρων, οι ασθενείς πρέπει να σκουπίζουν από το δέρμα τυχόν περίσσεια διαλύματος.

Η ρινοδακρυϊκή απόφραξη ή το κλείσιμο των βλεφάρων για 2 λεπτά μειώνουν τη συστηματική απορρόφηση. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και την αύξηση της τοπικής δράσης.

Εάν χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα τοπικά χορηγούμενα οφθαλμικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει το καθένα να χορηγείται με χρονική διαφορά τουλάχιστον 5 λεπτών από το προηγούμενο.

Οι φακοί επαφής πρέπει να αφαιρεθούν πριν από την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν έπειτα από 15 λεπτά.

Πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να αποφεύγουν την επαφή του περιέκτη με τον οφθαλμό ή τις περιοφθαλμικές δομές καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει τον τραυματισμό του οφθαλμού (βλ. οδηγίες χρήσης).

Πρέπει επίσης να επισημανθεί στους ασθενείς ότι ο εσφαλμένος χειρισμός των οφθαλμικών διαλυμάτων μπορεί να οδηγήσει στην επιμόλυνσή τους από κοινά βακτήρια, γνωστά για την ικανότητά τους να προκαλούν οφθαλμικές λοιμώξεις. Η χρήση μολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οφθαλμική βλάβη και σε επακόλουθη απώλεια της όρασης.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Αντιδραστική νόσος των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένου βρογχικού άσθματος ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, σοβαρής μορφής χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, συμπεριλαμβανομένου του φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός μη ελεγχόμενος με βηματοδότη. Έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### *Συστηματικές επιδράσεις:*

Όπως ισχύει και με άλλους τοπικά χορηγούμενους οφθαλμικούς παράγοντες, η ταφλουπρόστη και η τιμολόλη παρουσιάζουν συστηματική απορρόφηση. Λόγω της παρουσίας του β-αδρενεργικού συστατικού τιμολόλη, ενδέχεται να προκύψουν ίδιου τύπου καρδιαγγειακές, πνευμονικές και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη χρήση συστηματικών β-αδρενεργικών αποκλειστών. Η συχνότητα εμφάνισης των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη συγκριτικά με αυτή της συστηματικής χορήγησης. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

##### *Καρδιακές διαταραχές:*

Στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (π.χ. στεφανιαία νόσο, στηθάγχη τύπου Prinzmetal και καρδιακή ανεπάρκεια) και υπόταση πρέπει να εκτιμηθεί πολύ προσεκτικά η αναγκαιότητα της θεραπείας με β-αποκλειστές και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με άλλες δραστικές ουσίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση για τυχόν σημεία επιδείνωσης αυτών των ασθενειών και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λόγω της αρνητικής τους επίδρασης στο χρόνο αγωγιμότητας, οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με πρώτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό.

#### *Αγγειακές διαταραχές:*

Η χρήση της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (δηλ. σοβαρής μορφής νόσο του Raynaud ή σύνδρομο Raynaud) πρέπει να γίνεται με προσοχή.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:*

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις του αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα έπειτα από τη χορήγηση ορισμένων β-αποκλειστών για οφθαλμική χρήση. Το Tارتiqom πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, σε ασθενείς με ήπια/μέτρια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και μόνο εφόσον το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

#### *Υπογλυκαιμία/διαβήτης:*

Οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στην εκδήλωση αυτόματης υπογλυκαιμίας ή σε ασθενείς με ασταθή διαβήτη, καθώς οι β-αποκλειστές ενδέχεται να συγκαλύψουν τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας.

Οι β-αποκλειστές μπορεί επίσης να συγκαλύψουν τα σημεία του υπερθυρεοειδισμού. Η απότομη διακοπή της λήψης μιας θεραπείας με β-αποκλειστές ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων.

#### *Παθήσεις του κερατοειδούς:*

Οι οφθαλμικές θεραπείες με β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν ξηροφθαλμία. Η χρήση της θεραπείας σε ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

#### *Άλλοι β-αποκλειστές:*

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση ή τα γνωστά αποτελέσματα του συστηματικού β-αποκλεισμού ενδεχομένως ενισχύονται όταν η τιμολόλη (ένα συστατικό του Tارتiqom) χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη έναν συστηματικό β-αποκλειστή. Η ανταπόκριση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά. Δεν συνιστάται η χρήση δύο τοπικών β-αδρενεργικών αποκλειστών.

#### *Γλαύκωμα κλειστής γωνίας:*

Στους ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ο άμεσος αντικειμενικός στόχος της θεραπείας είναι η διάνοιξη της γωνίας. Αυτό απαιτεί την συστολή της κόρης του οφθαλμού με τη χρήση μυωτικού. Η τιμολόλη έχει ελάχιστη ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού. Όταν η τιμολόλη χρησιμοποιείται για τη μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ένα μυωτικό και όχι μόνη της.

#### *Αναφυλακτικές αντιδράσεις:*

Για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με β-αποκλειστές, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε μια ποικιλία αλλεργιογόνων ενδέχεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντιδραστικότητα στην επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αυτά τα αλλεργιογόνα και να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

#### *Αποκόλληση χοριοειδούς:*

Έχει αναφερθεί αποκόλληση του χοριοειδούς με τη χορήγηση θεραπείας καταστολής της παραγωγής υδατοειδούς υγρού (π.χ. τιμολόλη, ακεταζολαμίδα) έπειτα από διαδικασίες διήθησης.

#### *Χειρουργική αναισθησία:*

Τα οφθαλμολογικά παρασκευάσματα β-αποκλεισμού μπορεί να αποκλείσουν τις συστηματικές επιδράσεις των β-αγωνιστών, π.χ. της αδρεναλίνης. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερωθεί εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει τιμολόλη.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα ανάπτυξης των βλεφαρίδων, εμφάνισης σκούρου χρώματος στο δέρμα των βλεφάρων και υπέρχρωσης της ίριδας, που σχετίζονται με τη θεραπεία με ταφλουπρόστη. Κάποιες από αυτές τις αλλαγές μπορεί να είναι μόνιμες, και πιθανόν να οδηγήσουν σε διαφορές ως προς την εμφάνιση μεταξύ των οφθαλμών όταν χορηγείται θεραπεία μόνο στον ένα οφθαλμό.

Η μεταβολή στη χρώση της ίριδας παρουσιάζεται αργά και μπορεί να μην είναι εμφανής για αρκετούς μήνες. Αλλαγή στο χρώμα των οφθαλμών παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτού χρώματος, π.χ. μπλε-καστανή, γκρι-καστανή, κίτρινη-καστανή και πράσινη-καστανή. Ο κίνδυνος μόνιμης ετεροχρωμίας μεταξύ των οφθαλμών σε περιπτώσεις χρήσης στον ένα οφθαλμό είναι προφανής.

Υπάρχει ενδεχόμενο να συμβεί ανάπτυξη τριχοφυΐας στις περιοχές όπου το διάλυμα της ταφλουπρόστης έρχεται επανειλημμένα σε επαφή με την επιφάνεια του δέρματος.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της ταφλουπρόστης σε ασθενείς με νεοαγγειακό, κλειστής γωνίας, στενής γωνίας ή συγγενές γλαύκωμα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της ταφλουπρόστης σε ασθενείς με αφακία και σε περιπτώσεις μελαγχρωστικού ή ψευδοαποφολιδωτικού γλαυκώματος.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση ταφλουπρόστης σε ασθενείς με αφακία, ψευδοφακία, ασθενείς με ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή φακούς πρόσθιου θαλάμου, ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας ή ιριδίτιδα/ραγοειδίτιδα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Υπάρχει πιθανότητα αθροιστικών επιδράσεων που οδηγούν σε υπόταση και/ή εκσεσημασμένη βραδυκαρδία όταν το οφθαλμικό διάλυμα β-αποκλειστών χορηγείται ταυτόχρονα με από στόματος χορηγούμενους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης), γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας, παρασυμπαθητικομιμητικά, γουανεθιδίνη.

Οι από στόματος χορηγούμενοι β-αδρενεργικοί αποκλειστές ενδέχεται να επιδεινώσουν την αντανακλαστική υπέρταση η οποία μπορεί να ακολουθήσει έπειτα από τη διακοπή της λήψης κλονιδίνης.

Έχει αναφερθεί ενισχυμένος συστηματικός β-αποκλεισμός (π.χ. μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) και τιμολόλη.

Περιστασιακά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυδρίασης ως αποτέλεσμα της συγχορήγησης οφθαλμικών β-αποκλειστών και αδρεναλίνης (επινεφρίνης).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Taptiqom σε έγκυες γυναίκες.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Taptiqom.

Το Taptiqom δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο (σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη καμία άλλη θεραπευτική επιλογή).

##### Ταφλουπρόστη:

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ταφλουπρόστης σε έγκυες γυναίκες. Η ταφλουπρόστη μπορεί να έχει επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στην κύηση και/ή στο έμβρυο/νεογνό. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

### Τιμολόλη:

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τιμολόλης σε έγκυες γυναίκες. Η τιμολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Οι επιδημιολογικές μελέτες δεν αποκάλυψαν δυσμορφίες ωστόσο κατέδειξαν κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης όταν οι β-αποκλειστές χορηγούνται από στόματος. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημεία και συμπτώματα β-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια και υπογλυκαιμία) σε νεογνά σε περιπτώσεις χορήγησης β-αποκλειστών κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τον τοκετό. Εάν χορηγηθεί Tارتiqom κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τον τοκετό, το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής του.

### Θηλασμός

Οι β-αποκλειστές απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, με τις θεραπευτικές δόσεις τιμολόλης στις οφθαλμικές σταγόνες δεν είναι πιθανό να υπάρχουν επαρκείς ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα ώστε να προκληθούν κλινικά συμπτώματα β-αποκλεισμού στο βρέφος. Για τη μείωση της συστηματικής απορρόφησης, βλ. παράγραφο 4.2.

Δεν είναι γνωστό εάν η ταφλουπρόστη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ταφλουπρόστης και/ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, με τις θεραπευτικές δόσεις ταφλουπρόστης στις οφθαλμικές σταγόνες δεν είναι πιθανό να υπάρχουν επαρκείς ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα ώστε να προκληθούν κλινικά συμπτώματα στο βρέφος.

Ως μέτρο προφύλαξης δεν συνιστάται ο θηλασμός εάν απαιτείται η χορήγηση θεραπείας με Tارتiqom.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Tارتiqom στην ανθρώπινη γονιμότητα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Tارتiqom στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως παροδικά θامπή όραση κατά την ενστάλαξη, ο ασθενής δεν πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές μέχρι να αισθανθεί καλά και να έχει καθαρή όραση.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περισσότεροι από 484 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tارتiqom σε κλινικές μελέτες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία ήταν η υπεραϊμία του επιπεφυκότα/οφθαλμική υπεραϊμία. Παρουσιάστηκε περίπου στο 7% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες στην Ευρώπη, στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπια, και συσχετίστηκε με διακοπή της θεραπείας στο 1,2% των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε Tارتiqom περιορίστηκαν σε αυτές που είχαν αναφερθεί στο παρελθόν για καθεμία από τις δύο δραστικές ουσίες μεμονωμένα, την ταφλουπρόστη ή την τιμολόλη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικές για το Tارتiqom στις κλινικές μελέτες. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν οφθαλμικές, ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Όπως ισχύει και με άλλους τοπικά χορηγούμενους οφθαλμικούς παράγοντες, η ταφλουπρόστη και η τιμολόλη παρουσιάζουν συστηματική απορρόφηση. Αυτό μπορεί να προκαλέσει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτές που παρατηρούνται με τους συστηματικά χορηγούμενους β-αποκλειστές. Η συχνότητα εμφάνισης των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την τοπική οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλότερη συγκριτικά με αυτή της συστηματικής χορήγησης. Στις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αντιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί στην κατηγορία των οφθαλμικών β-αποκλειστών.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Tarτίοm κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (σε κάθε ομάδα κατάταξης βάσει συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με φθίνουσα συχνότητα).

Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$
Μη γνωστές	Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

#### **Τarτίοm (συνδυασμός ταφλουπρόστης/τιμολόλης)**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Όχι συχνές	Κεφαλαλγία.
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Συχνές	Υπεραιμία του επιπεφυκότα/οφθαλμική υπεραιμία, κνησμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, αλλαγές στις βλεφαρίδες (αύξηση του μήκους, του πάχους και της πυκνότητας των βλεφαρίδων), αποχρωματισμός των βλεφαρίδων, ερεθισμός του οφθαλμού, αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό, θαμπή όραση, φωτοφοβία.
	Όχι συχνές	Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, ξηροφθαλμία, δυσφορία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, ερύθημα βλεφάρου, αλλεργία του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, επιπολής στικτή κερατίτιδα, αυξημένη δακρύρροια, φλεγμονή πρόσθιου θαλάμου, ασθenoπία, βλεφαρίτιδα.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με κάποια από τις δύο δραστικές ουσίες (ταφλουπρόστη ή τιμολόλη) και ενδέχεται να εκδηλωθούν επίσης με το Tarτίοm παρατίθενται παρακάτω:

#### **Ταφλουπρόστη**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Μειωμένη οπτική οξύτητα, υπέρχρωση της ίριδας, μελάγχρωση του βλεφάρου, οίδημα του επιπεφυκότα, οφθαλμικό έκκριμα, κύτταρα του πρόσθιου θαλάμου, ερύθημα του πρόσθιου θαλάμου, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, μελάγχρωση του επιπεφυκότα, θυλάκια του επιπεφυκότα, βύθωση της εσοχής του βλεφάρου, ιριδίτιδα/ραγοειδίτιδα, οίδημα ωχράς κηλίδας/κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας.

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Υπερτρίχωση του βλεφάρου.
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος</b>	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος, δύσπνοια.

### Τιμολόλη

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Σημεία και συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, εντοπισμένου και γενικευμένου εξανθήματος, αναφυλαξίας, κνησμού.
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Υπογλυκαιμία.
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Κατάθλιψη, αϋπνία, εφιάλτες, απώλεια μνήμης, νευρικότητα, ψευδαίσθηση.
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη, συγκοπή, παραισθησία, αύξηση των σημείων και των συμπτωμάτων μυασθένειας gravis, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική ισχαιμία.
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Κερατίτιδα, μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς, διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένων διαθλαστικών μεταβολών (σε ορισμένες περιπτώσεις λόγω διακοπής της μυωτικής θεραπευτικής αγωγής), βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αποκόλληση του χοριοειδούς έπειτα από χειρουργική επέμβαση διήθησης (βλ. παράγραφο 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), δακρύρροια, διάβρωση του κερατοειδούς.
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Εμβοές.
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Βραδυκαρδία, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, οίδημα, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή, καρδιακός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια.
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπόταση, χωλότητα, φαινόμενο Raynaud, κρύα χέρια και πόδια.
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Δύσπνοια, βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχοσπαστική νόσο), αναπνευστική ανεπάρκεια, βήχας.
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Ναυτία, δυσπεψία, διάρροια, ξηροστομία, δυσγευσία, κοιλιακό άλγος, έμετος.
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Αλωπεκία, ψωριασιόμορφο εξάνθημα ή παρόξυνση της ψωρίασης, δερματικό εξάνθημα.
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού</b>	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος, μυαλγία, αρθροπάθεια.



<b>ιστού</b>	
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Νόσος Peyronie, μειωμένη γενετήσια ορμή, σεξουαλική δυσλειτουργία.
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Εξασθένηση/κόπωση, δίψα.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς σχετιζόμενες με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν φωσφορικές ενώσεις σε ορισμένους ασθενείς με σημαντική βλάβη του κερατοειδούς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Μία τοπική υπερδοσολογία με την ταφλουπρόστη δεν είναι πιθανό να προκύψει ή να συνδέεται με τοξικότητα.

Έχουν υπάρξει αναφορές ακούσιας υπερδοσολογίας με τιμολόλη που είχε ως αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με τους συστηματικά χορηγούμενους β-αδρενεργικούς αποκλειστές όπως ζάλη, κεφαλαλγία, δύσπνοια, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και καρδιακή ανακοπή (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Ταρτίγομ, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η τιμολόλη δεν αποβάλλεται εύκολα με αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά του γλαυκώματος και μυωτικά, β-αποκλειστές, κωδικός ATC: S01ED51

#### Μηχανισμός δράσης

Το Ταρτίγομ είναι ένας σταθερός συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της ταφλουπρόστης και της τιμολόλης. Αυτές οι δύο δραστικές ουσίες μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης και η συνδυασμένη δράση τους οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ΕΟΠ συγκριτικά με κάθε μία από τις δύο ουσίες ξεχωριστά.

Η ταφλουπρόστη είναι φθοριωμένο ανάλογο της προσταγλανδίνης F<sub>2α</sub>. Το οξύ ταφλουπρόστης, ο βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της ταφλουπρόστης, είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός και εκλεκτικός αγωνιστής του

ανθρώπινου υποδοχέα προστανοειδών FP. Μελέτες φαρμακοδυναμικής σε πιθήκους υποδεικνύουν ότι η ταφλουπρόστη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας τη ραγοειδοσκληρική εκροή του υδατοειδούς υγρού.

Η μηλεϊνική τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μηλεϊνικής τιμολόλης σε ότι αφορά τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης δεν έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια επί του παρόντος, παρόλο που μια μελέτη με φλουορεσκεϊνη και μελέτες τονογραφίας υποδεικνύουν ότι ο κύριος τρόπος δράσης ενδεχομένως να σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή υδατοειδούς υγρού. Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε επίσης ελαφρώς αυξημένη ευχέρεια εκροής.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών (n=400) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση και μέση μη διορθωμένη ΕΟΠ μεταξύ 24-26 mmHg, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της δράσης του Taptiqom ως προς τη μείωση της ΕΟΠ (χορηγούμενο μία φορά την ημέρα το πρωί) με την αντίστοιχη δράση της συγχορήγησης ταφλουπρόστης 0,0015% (χορηγούμενη μία φορά την ημέρα, το πρωί) και τιμολόλης 0,5% (χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα). Διαπιστώθηκε μη κατωτερότητα της δράσης του Taptiqom σε σχέση με τη δράση της θεραπείας συγχορήγησης ταφλουπρόστης 0,0015% και τιμολόλης 0,5% σε όλα τα χρονικά σημεία και σε όλες τις επισκέψεις με χρήση του ορίου μη κατωτερότητας 1,5 mmHg που χρησιμοποιείται συνήθως. Η μέση ημερήσια μείωση της ΕΟΠ συγκριτικά με την τιμή αναφοράς ήταν 8 mmHg και στα δύο σκέλη θεραπείας στο πρωτεύον τελικό σημείο των 6 μηνών (οι μειώσεις κυμάνθηκαν από 7 έως 9 mmHg και στα δύο σκέλη στα διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της ημέρας στις ημέρες επίσκεψης της μελέτης).

Σε μια άλλη μελέτη διάρκειας 6 μηνών (n=564) πραγματοποιήθηκε σύγκριση του Taptiqom με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, ή οφθαλμική υπέρταση και μέση μη διορθωμένη ΕΟΠ μεταξύ 26-27 mmHg. Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση είτε στην ταφλουπρόστη 0,0015% (ΕΟΠ 20 mmHg ή υψηλότερη υπό θεραπεία) είτε στην τιμολόλη 0,5% (ΕΟΠ 22 mmHg ή υψηλότερη υπό θεραπεία) τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν θεραπεία με Taptiqom ή την ίδια μονοθεραπεία. Η μέση ημερήσια μείωση της ΕΟΠ που πέτυχε το Taptiqom ήταν στατιστικά ανώτερη σε σχέση με αυτή της ταφλουπρόστης, χορηγούμενης μία φορά την ημέρα το πρωί, ή της τιμολόλης, χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα, στις επισκέψεις έπειτα από 6 εβδομάδες, 3 μήνες (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) και 6 μήνες. Η μέση ημερήσια μείωση της ΕΟΠ σε σχέση με την τιμή αναφοράς που πέτυχε το Taptiqom σε 3 μήνες ήταν 9 mmHg συγκριτικά με τη μείωση της τάξεως του 7 mmHg που παρατηρήθηκε με αμφότερες τις μονοθεραπείες. Οι μειώσεις της ΕΟΠ με το Taptiqom στα διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της ημέρας στις ημέρες επίσκεψης κυμαίνονταν μεταξύ 8 και 9 mmHg στην ομάδα σύγκρισης της μονοθεραπείας με ταφλουπρόστη και μεταξύ 7 και 9 mmHg στην ομάδα σύγκρισης της μονοθεραπείας με τιμολόλη.

Τα συνδυασμένα δεδομένα των ασθενών της ομάδας του Taptiqom με υψηλή τιμή ΕΟΠ αναφοράς ίση ή υψηλότερη από 26 mmHg (μέση ημερήσια τιμή) που προέκυψαν από αυτές τις δύο κύριες μελέτες (n=168) έδειξαν ότι η μέση ημερήσια μείωση της ΕΟΠ ήταν 10 mmHg στο πρωτεύον τελικό σημείο (3 ή 6 μήνες) και κυμαινόταν μεταξύ 9 και 12 mmHg στα διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Taptiqom σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Οι συγκεντρώσεις του οξέος ταφλουπρόστης και της τιμολόλης στο πλάσμα ερευνήθηκαν σε υγιείς εθελοντές έπειτα από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη οφθαλμική χορήγηση Taptiqom (μία φορά την ημέρα), ταφλουπρόστης 0,0015% (μία φορά την ημέρα) και τιμολόλης 0,5% (δύο φορές την ημέρα) για διάστημα οκτώ ημερών. Οι συγκεντρώσεις οξέος ταφλουπρόστης στο πλάσμα κορυφώθηκαν εντός 10 λεπτών από τη χορήγηση και σημείωσαν πτώση κάτω από το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης (10 pg/ml) σε λιγότερο από 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του Taptiqom. Η συσσώρευση οξέος ταφλουπρόστης ήταν αμελητέα, ενώ η μέση

AUC<sub>0-last</sub> του οξέος ταφλουπρόστης (μονοθεραπεία: 4,45±2,57 pg·h/ml, Tαrtiqom: 3,60±3,70 pg·h/ml) και η μέση C<sub>max</sub> (μονοθεραπεία: 23,9±11,8 pg/ml, Tαrtiqom: 18,7±11,9 pg/ml) ήταν αμφοτέρως ελαφρώς χαμηλότερες με το Tαrtiqom συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ταφλουπρόστη την Ημέρα 8. Οι συγκεντρώσεις τιμολόλης στο πλάσμα κορυφώθηκαν στις διάμεσες τιμές T<sub>max</sub> των 15 και 37,5 λεπτών έπειτα από τη χορήγηση του Tαrtiqom κατά τις Ημέρες 1 και 8, αντίστοιχα. Η μέση AUC<sub>0-last</sub> της τιμολόλης (μονοθεραπεία: 5750±2440 pg·h/ml, Tαrtiqom: 4560±2980 pg·h/ml) και η μέση C<sub>max</sub> της τιμολόλης (μονοθεραπεία: 1100±550 pg/ml, Tαrtiqom: 840±520 pg/ml) την Ημέρα 8 ήταν αμφοτέρως χαμηλότερες με το Tαrtiqom συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με τιμολόλη. Η χαμηλότερη έκθεση της τιμολόλης στο πλάσμα με το Tαrtiqom φαίνεται ότι οφείλεται στη χορήγηση του Tαrtiqom μία φορά την ημέρα έναντι της χορήγησης δύο φορές την ημέρα στην περίπτωση της μονοθεραπείας με τιμολόλη.

Η ταφλουπρόστη και η τιμολόλη απορροφώνται διαμέσου του κερατοειδούς. Σε κουνέλια, η απορρόφηση της ταφλουπρόστης του Tαrtiqom από τον κερατοειδή ήταν παρόμοια με αυτήν του μονοσκευάσματος ταφλουπρόστης έπειτα από μία ενστάλαξη, ενώ η απορρόφηση της τιμολόλης του Tαrtiqom ήταν ελαφρώς μικρότερη συγκριτικά με την απορρόφηση του μονοσκευάσματος τιμολόλης. Για το οξύ ταφλουπρόστης, η AUC<sub>4h</sub> ήταν 7,5 ng·h/ml έπειτα από τη χορήγηση του Tαrtiqom και 7,7 ng·h/ml έπειτα από τη χορήγηση του μονοσκευάσματος ταφλουπρόστης. Για την τιμολόλη, η AUC<sub>4h</sub> ήταν 585 ng·h/ml και 737 ng·h/ml έπειτα από τη χορήγηση του Tαrtiqom και του μονοσκευάσματος τιμολόλης, αντίστοιχα. Η T<sub>max</sub> για το οξύ ταφλουπρόστης ήταν 60 λεπτά τόσο για το Tαrtiqom όσο και για το μονοσκεύασμα ταφλουπρόστης, ενώ η T<sub>max</sub> για την τιμολόλη ήταν 60 λεπτά για το Tαrtiqom και 30 λεπτά για το μονοσκεύασμα τιμολόλης.

## Κατανομή

### Ταφλουπρόστη

Σε πιθήκους, δεν παρουσιάστηκε συγκεκριμένη κατανομή ραδιοεπισημασμένης ταφλουπρόστης στην ίριδα/ακτινωτό σώμα ή στον χοριοειδή χιτώνα, συμπεριλαμβανομένου του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, γεγονός το οποίο υποδηλώνει μικρή συγγένεια προς τη χρώση μελανίνης. Σε μια μελέτη αυτοραδιογραφίας ολόκληρου του σώματος σε αρουραίους, η υψηλότερη συγκέντρωση ραδιενέργειας παρατηρήθηκε στον κερατοειδή και ακολούθως στα βλέφαρα, το σκληρό χιτώνα και την ίριδα. Εκτός της περιοχής του οφθαλμού, η ραδιενέργεια είχε καταναμεθθεί στο δακρυϊκό σύστημα, την υπερώα, τον οισοφάγο και το γαστρεντερικό σωλήνα, τους νεφρούς, το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη και την ουροδόχο κύστη. Η δέσμευση οξέος ταφλουπρόστης από την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού *in vitro* ήταν 99% σε 500 ng/ml οξέος ταφλουπρόστης.

### Τιμολόλη

Το μέγιστο επίπεδο σχετιζόμενης με τιμολόλη ραδιενέργειας στο υδατοειδές υγρό επιτεύχθηκε 30 λεπτά μετά από εφάπαξ χορήγηση ραδιοεπισημασμένης <sup>3</sup>H τιμολόλης (διάλυμα 0,5%: 20 μl/οφθαλμός) σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς κουνελιών. Η τιμολόλη αποβάλλεται από το υδατοειδές υγρό πολύ ταχύτερα σε σχέση με τους μελάγχρους ιστούς της ίριδας και του ακτινωτού σώματος.

## Βιομετασχηματισμός

### Ταφλουπρόστη

Η κύρια μεταβολική οδός της ταφλουπρόστης στον άνθρωπο, η οποία εξετάστηκε *in vitro*, είναι η υδρόλυση στο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της, οξύ ταφλουπρόστης, που μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω γλυκουρονίδωσης ή β-οξειδωσης. Τα προϊόντα της β-οξειδωσης, 1,2-δινορ- και 1,2,3,4-τετρανορ-οξέα ταφλουπρόστης, τα οποία είναι φαρμακολογικά ανενεργά, μπορεί να είναι γλυκουρονιωμένα ή υδροξυλιωμένα. Το σύστημα ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν εμπλέκεται στον μεταβολισμό του οξέος ταφλουπρόστης. Βάσει της μελέτης σε ιστό κερατοειδούς κουνελιών και με κεκαθαρμένα ένζυμα, η κύρια εστεράση που είναι υπεύθυνη για την υδρόλυση του εστέρα σε οξύ της ταφλουπρόστης είναι η καρβοξυλεστεράση. Η βουτυλοχολινεστεράση, όχι όμως και η ακετυλοχολινεστεράση, μπορεί επίσης να συμβάλει στην υδρόλυση.

### Τιμολόλη

Η τιμολόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως από το ένζυμο CYP2D6 σε ανενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.

## Αποβολή

### Ταφλουπρόστη

Κατόπιν χορήγησης  $^3\text{H}$ -ταφλουπρόστης μία φορά την ημέρα (οφθαλμικό διάλυμα 0,005%, 5 μl/οφθαλμό) για 21 ημέρες σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς αρουραίων, περίπου το 87% της συνολικής ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα περιττώματα. Το ποσοστό της συνολικής δόσης που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν περίπου 27-38%, και περίπου το 44-58 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα.

### Τιμολόλη

Ο εμφανής χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής από το ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 4 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα επιπροσθέτως του 20% της αμετάβλητης τιμολόλης έπειτα από την από στόματος χορήγηση.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Ταρτιγομ

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και διάφορες οφθαλμικές μελέτες φαρμακοκινητικής. Το προφίλ οφθαλμικής και συστηματικής ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών του είναι καλά τεκμηριωμένο.

### Ταφλουπρόστη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, συστηματικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Όπως έχει συμβεί και με άλλους αγωνιστές PGF<sub>2</sub>, η τοπική οφθαλμική χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ταφλουπρόστης σε πιθήκους προκάλεσε μη αναστρέψιμες επιδράσεις στη χρώση της ίριδας και αναστρέψιμη μεγέθυνση της μεσοβλεφάριας σχισμής.

Παρατηρήθηκαν αυξημένες συσπάσεις στη μήτρα αρουραίων και κουνελιών *in vitro* σε συγκεντρώσεις οξέος ταφλουπρόστης οι οποίες υπερέβαιναν κατά 4 έως 40 φορές, αντίστοιχα, τις μέγιστες συγκεντρώσεις του οξέος ταφλουπρόστης στο ανθρώπινο πλάσμα. Η μητροτονική δράση της ταφλουπρόστης δεν έχει διερευνηθεί σε παρασκευάσματα μήτρας από ανθρώπους.

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια με τη χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης. Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα ή στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη με συστηματική έκθεση 12.000 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική έκθεση βάσει της  $C_{\max}$  ή 2.200 φορές μεγαλύτερη με βάση την AUC.

Σε συμβατικές μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ταφλουπρόστη προκάλεσε μειώσεις στο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και αυξήσεις στις μετεμφυτευτικές απώλειες. Η ταφλουπρόστη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών ανωμαλιών στους αρουραίους, καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης δυσμορφιών του κρανίου, του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης στα κουνέλια. Στη μελέτη των κουνελιών, τα επίπεδα της ταφλουπρόστης και των μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα από το επίπεδο ποσοτικού προσδιορισμού.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών, μειωμένο σωματικό βάρος και καθυστερημένη εκδίπλωση του πτερυγίου του ωτός στους απογόνους, σε δόσεις ταφλουπρόστης 20 φορές μεγαλύτερες από την κλινική δόση.

Τα πειράματα με ραδιοεπισημασμένη ταφλουπρόστη σε αρουραίους κατέδειξαν ότι περίπου το 0,1% της τοπικά χορηγούμενης στους οφθαλμούς δόσης απεκκρίθηκε στο γάλα. Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του ενεργού μεταβολίτη (οξύ ταφλουπρόστης) στο πλάσμα είναι πολύ βραχύς (μη ανιχνεύσιμος έπειτα από 30 λεπτά στους ανθρώπους), το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας πιθανόν αντιπροσώπευε μεταβολίτες με μικρή ή καθόλου φαρμακολογική δράση. Με βάση τον μεταβολισμό της ταφλουπρόστης και των φυσικών προσταγλανδινών, η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή.

### Τιμολόγη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκερόλη

Δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο

Πολυσορβικό 80

Υδροχλωρικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH

Υδωρ για ενέσιμα.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του θύλακα αλουμινίου: 28 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μετά το άνοιγμα του θύλακα αλουμινίου:

- Φυλάσσετε τους περιέκτες μίας δόσης στον αρχικό θύλακα αλουμινίου για να προστατευθούν από το φως
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C
- Απορρίψτε τους ανοιγμένους περιέκτες μίας δόσης με τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα αμέσως μετά τη χρήση.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτες μίας δόσης, χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (LDPE), οι οποίοι παρέχονται σε θύλακα αλουμινίου κατασκευασμένο από προστατευτική μεμβράνη αλουμινίου-πολυαιθυλενίου επικαλυμμένη με χαρτί. Κάθε περιέκτης μίας δόσης έχει όγκο πλήρωσης 0,3 ml και σε κάθε θύλακα αλουμινίου περιέχονται 10 περιέκτες.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 30 περιέκτες μίας δόσης x 0,3 ml και 90 περιέκτες μίας δόσης x 0,3 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEΞ Α.Ε.  
Οδός Τατοΐου  
18<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών – Λαμίας  
146 71 Νέα Ερυθραία  
Ελλάδα  
Τηλ. +30 210 8009111  
Fax: +30 210 8071573  
E-mail: mailbox@vianex.gr

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 7732/22-3-2017  
Κύπρος: M.L. 022246

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
Ελλάδα: 28 Ιουνίου 2016  
Κύπρος: 23 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο  
Ελλάδα: <http://www.eof.gr>  
Κύπρος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)