

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taptiqom 15 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 15 microgramos de tafluprost y 5 mg de timolol (en forma de maleato de timolol).

Una gota (aproximadamente 0,03 ml) contiene aproximadamente 0,45 microgramos de tafluprost y 0,15 mg de timolol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución transparente e incolora, prácticamente libre de partículas visibles, con un pH de 6,0 - 6,7 y una osmolalidad de 290 - 370 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que presenten una respuesta insuficiente a la monoterapia tópica con betabloqueantes o análogos de la prostaglandina.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La terapia recomendada consiste en una gota de colirio, una vez al día, en el saco conjuntival del ojo o los ojos afectados.

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis prevista. La dosis no debe superar una gota diaria en el(los) ojo(s) afectado(s).

Taptiqom es una solución estéril sin conservantes presentada en un envase multidosis.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Taptiqom en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Taptiqom no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada no es necesario modificar la posología.

Uso en pacientes con insuficiencia renal/hepática

El colirio de tafluprost y timolol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que Taptiqom deberá utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Forma de administración

Vía oftálmica

Se debe informar a los pacientes sobre el manejo correcto del frasco. Cuando se utiliza por primera vez, antes de aplicar una gota en el ojo, primero el paciente debe practicar el uso del frasco, oprimiéndolo lentamente para que caiga una gota fuera del ojo. El paciente debe practicar hasta asegurarse de que puede aplicar una gota cada vez.

Debe indicarse a los pacientes que no dejen que el envase entre en contacto con el ojo ni las estructuras adyacentes, ya que podría dañar el ojo.

Debe indicarse a los pacientes que no toquen sus párpados, áreas circundantes o cualquier otra superficie con la punta del tapón cuentagotas del frasco. El líquido residual que queda en la punta del tapón cuentagotas después de la aplicación del colirio debe eliminarse inmediatamente sacudiendo el frasco hacia abajo. La punta del tapón cuentagotas no debe tocarse ni limpiarse.

También debe indicarse a los pacientes que las soluciones oculares, si se manejan inadecuadamente, pueden resultar contaminadas por bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede provocar daños graves en el ojo y la consiguiente pérdida de visión.

Para reducir el riesgo de oscurecimiento de la piel de los párpados, los pacientes deberán eliminar de la piel cualquier exceso de solución.

Si se efectúa la oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una reducción de los efectos colaterales sistémicos y un aumento de la actividad local.

Si se utiliza más de un medicamento oftalmológico tópico, deben administrarse con un intervalo de separación de al menos 5 minutos.

Las lentes de contacto deben quitarse antes de instilar el colirio y no volvérselas a poner antes de 15 minutos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluido asma bronquial, o antecedentes de asma bronquial, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, incluido el bloqueo sinoatrial y bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos:

Igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, tafluprost y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico timolol, pueden observarse las mismas reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que las observadas con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que en el caso de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, consulte la sección 4.2.

Trastornos cardíacos:

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (como enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) o hipotensión, debe evaluarse de forma crítica la terapia con betabloqueantes y debe valorarse la posibilidad de tratamiento con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser controlados en busca de posibles síntomas de empeoramiento de dichas enfermedades así como de reacciones adversas.

Dado su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precauciones a los pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con problemas/trastornos de la circulación periférica graves (como formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud) deben tratarse con precaución.

Trastornos respiratorios:

Se han descrito casos de reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo, en pacientes con asma tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada, Taptiqom debe utilizarse con precaución y solo si los beneficios potenciales superan el riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:

En pacientes afectados de hipoglucemia espontánea o con diabetes lábil los betabloqueantes deben administrarse con precaución, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo. El abandono repentino de una terapia con betabloqueantes puede desencadenar un empeoramiento de los síntomas.

Enfermedades de la córnea:

Los betabloqueantes oftálmicos pueden provocar sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución.

Otros agentes betabloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden verse potenciados si se administra timolol (uno de los componentes de Taptiqom) a pacientes que ya reciben un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe observarse atentamente. No se recomienda utilizar dos agentes bloqueantes β -adrenérgicos tópicos.

Glaucoma de ángulo cerrado:

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Esto requiere restringir la pupila con un miótico. El timolol tiene un efecto reducido o nulo sobre la pupila. Si se utiliza timolol para reducir la presión intraocular elevada en glaucoma de ángulo cerrado, debe utilizarse con un miótico en lugar de solo.

Reacciones anafilácticas:

Mientras toman betabloqueantes, los pacientes con historial de atopía o de reacción anafiláctica grave a distintos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo:

Se han descrito casos de desprendimiento coroideo con la administración de terapias de supresores acuosos (como timolol o acetazolamida) después de procedimientos de infiltración.

Anestesia quirúrgica:

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos de, por ejemplo, la adrenalina. Si el paciente está tomando timolol debe informarse al anestesista.

Antes de iniciar el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de la piel de los párpados y aumento de la pigmentación del iris relacionados con la terapia con tafluprost. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y causar diferencias en el aspecto entre ambos ojos si solo se trata uno de ellos.

El cambio en la pigmentación del iris se produce lentamente y puede pasar desapercibido durante varios meses. El cambio del color del ojo se ha observado predominantemente en pacientes con mezcla de colores en el iris, por ejemplo azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón o verde-marrón. El riesgo de heterocromía permanente entre los ojos en casos unilaterales resulta obvio.

Existe la posibilidad de que crezca pelo en zonas en las que tafluprost entra en contacto con la superficie de la piel repetidamente.

No se dispone de experiencia con tafluprost en casos de glaucoma neovascular, de ángulo cerrado, de ángulo estrecho o congénito. Solo se dispone de una experiencia limitada con tafluprost en pacientes afáquicos o con glaucoma pigmentario o pseudoexfoliativo.

Se recomienda precaución al utilizar tafluprost en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino o de los cristalinos de la cámara anterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide o iritis/uveítis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo que provoque hipotensión o una bradicardia considerable si se administra la solución de betabloqueantes oftálmicos conjuntamente con antagonistas del calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpatomiméticos o guanetidina.

Los agentes bloqueantes β -adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote que puede seguir al abandono de la clonidina.

Se ha informado de betabloqueos sistémicos potenciados (p.ej. menor ritmo cardíaco, depresión) durante tratamientos combinados con inhibidores de CYP2D6 (p.ej. quinidina, fluoxetina o paroxetina) y timolol.

Se ha informado de casos ocasionales de midriasis derivada de la utilización concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de Taptiqom en mujeres embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Taptiqom.

Taptiqom no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (en caso de no disponer de ninguna otra opción de tratamiento).

Tafluprost:

No existen datos suficientes sobre el uso de tafluprost en mujeres embarazadas. Tafluprost puede tener efectos farmacológicos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/recién nacido. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Timolol:

No existen datos suficientes sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No debe emplearse timolol durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, consulte la sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado ningún efecto de malformación aunque muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria o hipoglucemia) en recién nacidos cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Taptiqom hasta el parto, deberá controlarse atentamente al recién nacido durante sus primeros días de vida.

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. No obstante, a las dosis terapéuticas de timolol en las gotas oculares no es previsible que la cantidad presente en la leche materna sea suficiente para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, consulte la sección 4.2. Se desconoce si tafluprost o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que tafluprost y/o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No obstante, a las dosis terapéuticas de tafluprost en las gotas oculares no es previsible que la cantidad presente en la leche materna sea suficiente para producir síntomas clínicos en el lactante.

Como medida de precaución, no se recomienda dar el pecho si es necesario un tratamiento con Taptiqom.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Taptiqom en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Taptiqom sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si al instilarlas se producen efectos adversos como visión borrosa transitoria, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que note que tiene una visión clara.

4.8. Reacciones adversas

Se ha tratado a más de 484 pacientes con Taptiqom en envase unidosis en estudios clínicos. La reacción adversa relacionada con el tratamiento comunicada con más frecuencia fue la hiperemia conjuntival/ocular. Se presentó en aproximadamente el 7 % de los pacientes participantes en los estudios clínicos de Europa, en la mayoría de casos fue leve y en el 1,2 % de los pacientes estuvo asociada a la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos que utilizaban Taptiqom en envase unidosis se limitaron a los previamente comunicados para alguno de sus principios químicos individuales, tafluprost o timolol. En los estudios clínicos no se observaron reacciones adversas nuevas específicas de Taptiqom en envase unidosis. La mayoría de reacciones adversas fueron oculares, de gravedad leve o media, y ninguna fue grave.

Igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, tafluprost y timolol se absorben sistémicamente. Esto puede provocar efectos adversos similares a los observados con los agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que en caso de la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen las reacciones observadas en la clase de los betabloqueantes oftálmicos.

Durante los ensayos clínicos con Taptiqom en envase unidosis se informó de las reacciones adversas siguientes (dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas se ofrecen en orden de frecuencia decreciente).

La frecuencia de las reacciones adversas posibles enumerada a continuación se define según la convención siguiente:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10\ 000$
Frecuencia no conocida	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Taptiqom (combinación de tafluprost y timolol)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea.
Trastornos oculares	Frecuentes	Hiperemia conjuntival/ocular, prurito ocular, dolor ocular, cambios en las pestañas (mayor longitud, espesor y densidad), decoloración de las pestañas, irritación ocular, sensación de cuerpos extraños en los ojos, visión borrosa, fotofobia.
	Poco frecuentes	Sensaciones anómalas en el ojo, ojo seco, incomodidad ocular, conjuntivitis, eritema del párpado, alergia ocular, edema del párpado, queratitis punteada superficial, aumento del lagrimeo, inflamación de la cámara anterior, astenopia, blefaritis.

A continuación se enumeran las reacciones adversas adicionales que se han observado con alguno de los principios activos (tafluprost o timolol) y que también pueden presentarse con Taptiqom:

Tafluprost

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Reducción de la agudeza visual, aumento de la pigmentación del iris, pigmentación palpebral, edema conjuntival, secreción ocular, células en la cámara anterior, reflejos flamígeros en la cámara anterior, conjuntivitis alérgica, pigmentación conjuntival, folículos conjuntivales, hundimiento del surco palpebral, iritis/uveítis, edema macular/edema macular cistoide.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipertricosis del párpado.
Trastornos respiratorios	Exacerbación del asma, disnea.

Timolol

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluidos angioedema, urticaria, erupción localizada o generalizada, anafilaxia, prurito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, pesadillas, pérdidas de memoria, nerviosismo, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, síncope, parestesia, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral.
Trastornos oculares	Queratitis, menor sensibilidad de la córnea, perturbaciones visuales, incluidos los cambios refractivos (debidos en algunos casos al abandono de la terapia miótica), ptosis palpebral, diplopía, desprendimiento coroideo tras una cirugía de filtración (consulte Advertencias y precauciones especiales de empleo, 4.4), lagrimeo, erosión de la córnea.
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos.
Trastornos cardíacos	Bradicardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca.
Trastornos vasculares	Hipotensión, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, broncoespasmos (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica previa), insuficiencia respiratoria, tos.
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dispepsia, diarrea, sequedad bucal, disgeusia, dolor abdominal, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lupus eritematoso sistémico, mialgia, artropatías.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Enfermedad de La Peyronie, reducción de la libido, disfunción sexual.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga, sed.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con afectación significativa de la córnea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis tópica con tafluprost ni que se asocie a toxicidad.

Se han comunicado casos de sobredosis involuntaria de timolol con efectos sistémicos similares a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos como mareos, cefalea, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco (ver también sección 4.8).

Si se produce una sobredosis de Taptiqom, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El timolol no se dializa rápidamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antiglaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Taptiqom es una combinación fija de dos principios activos, tafluprost y timolol. Estos dos principios activos reducen la presión intraocular (PIO) mediante mecanismos de acción complementarios cuyo efecto combinado provoca una reducción adicional de la PIO comparada con cada componente por separado.

Tafluprost es un análogo fluorado de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. El ácido de tafluprost, el metabolito biológicamente activo de tafluprost, es un agonista altamente potente y selectivo del receptor FP prostanoide humano. Los estudios farmacodinámicos en monos indican que tafluprost reduce la presión intraocular al aumentar el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso.

El maleato de timolol es un agente bloqueante no selectivo de receptores beta-adrenérgicos. El mecanismo de actuación preciso del maleato de timolol para la reducción de la presión intraocular no se ha establecido claramente por el momento, aunque un estudio con fluoresceína y estudios por tonografía indican que la actuación predominante puede relacionarse con la reducción de la formación de humor acuoso. No obstante, en algunos estudios también se ha observado un ligero aumento de la generación de flujo de salida.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio de seis meses (n=400) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y unas PIO medias no tratadas de 24-26 mmHg, el efecto reductor de la PIO de Taptiqom en envase unidosis

(una vez al día por la mañana) se comparó con la administración simultánea de 0,0015 % de tafluprost (una vez al día por la mañana) y 0,5 % de timolol (dos veces al día). El efecto de Taptiqom no fue inferior al del uso simultáneo de 0,0015 % de tafluprost y 0,5 % de timolol en todos los momentos y visitas, con el margen de no inferioridad utilizado habitualmente de 1,5 mmHg. La reducción de la PIO media diurna respecto al valor inicial fue de 8 mmHg en ambos grupos en el punto de valoración final de seis meses (descensos entre 7 y 9 mmHg en ambos grupos en los distintos instantes indicados durante el día a lo largo de las visitas del estudio).

Otro estudio de seis meses (n=564) comparó Taptiqom en envase unidosis con las correspondientes monoterapias en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO no tratada media entre 26 y 27 mmHg. Los pacientes no controlados suficientemente bien con tafluprost al 0,0015 % (PIO de 20 mmHg o superior en tratamiento) o timolol al 0,5 % (PIO de 22 mmHg o superior en tratamiento) se aleatorizaron para tratarlos con Taptiqom en envase unidosis o con la misma monoterapia. La reducción de la PIO media diurna con Taptiqom fue estadísticamente superior a la de tafluprost administrado una vez al día por la mañana o de timolol administrado dos veces al día en las visitas a las seis semanas, tres meses (criterio de valoración primario de la eficacia) y seis meses. La reducción de la PIO media diurna desde el valor inicial con Taptiqom a los tres meses era de 9 mmHg, en comparación con los 7 mmHg observados con ambas monoterapias. Los descensos de PIO con Taptiqom en los distintos puntos temporales durante el día a lo largo de las visitas varió entre 8 y 9 mmHg en el grupo de comparación con la monoterapia con tafluprost y entre 7 y 9 mmHg en el grupo de comparación con la monoterapia con timolol.

Los datos combinados de los pacientes tratados con Taptiqom con una PIO inicial elevada de 26 mmHg (media diurna) o superior en estos dos estudios pivotaes (n=168) mostraron que la reducción diurna media de la PIO fue de 10 mmHg en el criterio de valoración primario (tres o seis meses), variando entre 9 y 12 mmHg en los distintos puntos temporales a lo largo del día.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Taptiqom en los diferentes subgrupos de la población pediátrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se investigaron en voluntarios sanos las concentraciones en plasma de ácido de tafluprost y de timolol después de una administración ocular única y repetida durante ocho días de Taptiqom (una vez al día), tafluprost al 0,0015 % (una vez al día) y timolol al 0,5 % (dos veces al día). Las concentraciones en plasma de ácido de tafluprost tuvieron un pico a los 10 minutos de la administración y descendieron por debajo del límite inferior de detección (10 pg/ml) antes de pasar 30 minutos desde la administración de Taptiqom. La acumulación de ácido de tafluprost fue insignificante y la media de AUC_{0-4h} de ácido de tafluprost (monoterapia: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) la media de $C_{m\acute{a}x}$ (monoterapia: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) fueron ambas ligeramente menores con Taptiqom que en la monoterapia con tafluprost el Día 8. Las concentraciones en plasma de timolol tuvieron un pico a unos valores de $T_{m\acute{a}x}$ de mediana de 15 y 37,5 minutos después de la administración de Taptiqom los Días 1 y 8, respectivamente. La media de AUC_{0-4h} de timolol el Día 8 (monoterapia: 5750 ± 2440 pg·h/ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·h/ml) y la media de $C_{m\acute{a}x}$ (monoterapia: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) fueron ambas un poco menores con Taptiqom que en la monoterapia con timolol. La menor exposición del plasma al timolol con Taptiqom parece deberse a la administración diaria única de Taptiqom en lugar de la administración dos veces al día de la terapia con timolol.

Tafluprost y timolol se absorben a través de la córnea. En conejos, la penetración de tafluprost procedente de Taptiqom fue similar a la de la monopreparación de tafluprost después de una sola instilación, mientras que la penetración de timolol fue ligeramente menor con Taptiqom que con la monopreparación de timolol. Para el ácido de tafluprost, AUC_{4h} fue de 7,5 ng·h/ml tras la administración de Taptiqom y de 7,7 ng·h/ml tras la administración de la monopreparación de tafluprost. Para el timolol, AUC_{4h} fue de 585 ng·h/ml y de 737 ng·h/ml tras la administración de Taptiqom y de la monopreparación de timolol respectivamente. El $T_{m\acute{a}x}$ del ácido de tafluprost fue de 60 minutos tanto con Taptiqom como con la monopreparación de

tafluprost, mientras que para timolol el $T_{\text{máx}}$ fue de 60 min para Taptiqom y de 30 min para la monopreparación de timolol.

Distribución

Tafluprost

En monos no se produjo una distribución concreta de tafluprost radiomarcado en el iris-cuerpo ciliar o la coroides, incluido el epitelio pigmentario de la retina, lo que sugiere una baja afinidad por el pigmento de melanina. En un estudio autorradiográfico de cuerpo completo en ratas, la mayor concentración de radioactividad se observó en la córnea, seguida de los párpados, la esclerótica y el iris. Fuera del ojo, la radioactividad se distribuyó por el aparato lacrimal, paladar, esófago y tracto gastrointestinal, riñón, hígado, vesícula biliar y vejiga urinaria. La unión del ácido de tafluprost con la albúmina de suero humano *in vitro* fue del 99% a 500 ng/ml de ácido de tafluprost.

Timolol

El nivel máximo de radioactividad debida al timolol en el humor vítreo se alcanzó a los 30 minutos de una aplicación única de timolol radiomarcado con ^3H (solución al 0,5 %: 20 μl /ojo) en ambos ojos en ratones. Timolol se elimina del humor acuoso mucho más rápidamente que de los tejidos pigmentados del iris y el cuerpo ciliar.

Metabolismo o Biotransformación

Tafluprost

La principal vía metabólica del tafluprost en humanos, comprobada *in vitro*, es la hidrólisis del metabolito farmacológicamente activo, el ácido de tafluprost, que posteriormente es metabolizado por glucuronidación o beta-oxidación. Los productos de la beta-oxidación, los ácidos de 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor tafluprost, que son farmacológicamente inactivos, pueden glucuronidarse o hidroxilarse. El sistema de enzimas citocromo P450 (CIP) no participa en el metabolismo del ácido de tafluprost. Según el estudio en tejido de córnea de conejo y con enzimas purificadas, la principal esterasa responsable de la hidrólisis de ésteres del ácido de tafluprost es la carboxilestera. La butilcolinesterasa también puede colaborar en la hidrólisis, no así la acetilcolinesterasa.

Timolol

Timolol se metaboliza en el hígado, principalmente por la enzima CYP2D6, en metabolitos inactivos que se excretan principalmente a través de los riñones.

Eliminación

Tafluprost

Tras la administración una vez al día de ^3H -tafluprost (solución oftálmica al 0,005 %; 5 μl /ojo) durante 21 días en ambos ojos en ratas, aproximadamente el 87 % de la dosis radioactiva total fue recuperada en las excreciones. El porcentaje de la dosis total excretada en la orina fue aproximadamente del 27-38 % y aproximadamente el 44- 58 % de la dosis se excretó con las heces.

Timolol

La semivida de eliminación aparente del plasma humano es de unas 4 horas. Timolol es ampliamente metabolizado en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina junto con el 20 % de timolol sin cambios tras la administración oral.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Taptiqom

Los datos no clínicos no revelan un peligro especial para los seres humanos según el estudio de toxicidad de dosis repetidas y los estudios sobre farmacocinética ocular. El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido.

Tafluprost

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad sistémica a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Igual que con otros agonistas de la PGF₂, la administración ocular tópica de dosis repetidas de tafluprost a monos provocó efectos irreversibles en la pigmentación del iris y un crecimiento reversible de la fisura palpebral.

En ratas y conejos se observó *in vitro* un aumento de la concentración uterina, con concentraciones de ácido de tafluprost entre 4 y 40 veces superiores, respectivamente a las concentraciones plasmáticas máximas de ácido de tafluprost en humanos. La actividad uterotónica de tafluprost no ha sido comprobada con preparaciones de útero humano.

Se llevaron a cabo estudios sobre toxicidad reproductiva en ratas y conejos con administración intravenosa. En ratas no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario inicial con una exposición sistémica más de 12.000 veces la exposición clínica máxima, basada en C_{máx} o de más de 2.200 veces basada en el AUC.

En estudios convencionales de desarrollo embriofetal, tafluprost provocó reducciones de peso corporal de los fetos y aumentos de las pérdidas postimplantación. Tafluprost aumentó la incidencia de anomalías esqueléticas en ratas así como la incidencia de malformaciones craneales, encefálicas y vertebrales en conejos. En el estudio con conejos, los niveles en plasma de tafluprost y sus metabolitos estuvieron por debajo del nivel de cuantificación.

En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas, se observó una mayor mortalidad de los recién nacidos, un menor peso corporal y un retraso en el despliegue del pabellón auditivo en las crías, con dosis superiores a 20 veces la dosis clínica.

Los experimentos en ratas con tafluprost radiomarcado mostraron que alrededor de 0,1 % de la dosis aplicada tópicamente en los ojos se transfirió a la leche. Dado que la semivida del metabolito activo (ácido de tafluprost) en plasma es muy corta (no detectable después de 30 minutos en humanos), la mayor parte de la radioactividad correspondía probablemente a metabolitos con poca o nula actividad farmacológica. Sobre la base del metabolismo de tafluprost y las prostaglandinas naturales, se prevé que la biodisponibilidad oral sea muy baja.

Timolol

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol
Fosfato disódico dodecahidratado
Edetato disódico
Polisorbato 80
Ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

Después de la primera apertura del frasco el periodo de validez en uso es de 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de abrir el frasco:

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.
Conservar el frasco en la caja original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco transparente de polietileno de baja densidad (LDPE) con dispensador de gotas blanco (polietileno, polipropileno, copolímero de olefina cíclica) con una cápsula de cierre azul, de polietileno, que contiene un dispositivo anti-manipulación.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: caja que contiene 1 ó 3 frascos de 3 ml (cada uno destinado para un periodo de uso para el paciente de 1 mes), 1 frasco de 5 ml (para 2 meses), ó 1 frasco de 7 ml (para 3 meses).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85656

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022