



www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



TIMOLOL / TAFLUPROST

Sin conservantes pero sin ventajas en tolerabilidad

Nombre comercial y presentaciones:

TAPTIQOM® (Santen Oy)

Colirio (5 mg timolol / 15 mcg tafluprost / ml),

30 envases unidosis (28,99 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Glicerol, hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato, edetato de disodio, polisorbato 80 e hidróxido de sodio (e-524)

Condiciones de dispensación:

Receta médica

Fecha de comercialización:

Mayo 2016

Fecha de evaluación:

Octubre 2016

Procedimiento de autorización:

Descentralizado

La asociación a dosis fijas timolol/tafluprost ha sido autorizada para la reducción de la presión intraocular elevada en adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular cuando la monoterapia resulta insuficiente con betabloqueantes o análogos de la prostaglandina, que precisen una terapia combinada y que se beneficiarían de un colirio sin conservantes.

No se han realizado comparaciones directas de esta asociación frente a otros antiglaucomatosos en monoterapia o combinación. En dos ensayos clínicos timolol/tafluprost ha demostrado ser no inferior a la administración concomitante de sus componentes por separado, siendo superior frente a cada componente en monoterapia.

Su perfil de seguridad es similar al de la administración concomitante de sus dos componentes.

La asociación a dosis fijas timolol/tafluprost no supone un avance terapéutico en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular, ya que se trata de una asociación de dos antiglaucomatosos ya disponibles en monoterapia, no presentando ventajas, ni en eficacia ni en tolerabilidad ni en coste, frente a la asociación considerada de referencia (timolol/latanoprost).

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Ixasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA¹

La asociación a dosis fijas formada por un betabloqueante, timolol al 0,5% (TI) y un análogo de la prostaglandina, tafluprost al 0,0015% (TA), está indicada para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HTO) que presenten una respuesta insuficiente a la monoterapia tópica con betabloqueantes o análogos de la prostaglandina, que precisen una terapia combinada y que se beneficiarían de un colirio sin conservantes.

Contraindicado: enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluida 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. Fallo cardíaco manifiesto, choque cardiogénico, situaciones incluidas dentro del plan de riesgos^{1,2}.

Posología: 1 gota en cada ojo afectado, 1 vez al día.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de comparaciones directas de TI/TA frente a otras combinaciones de betabloqueantes con análogos de prostaglandinas. Para demostrar su eficacia, se han realizado dos ensayos clínicos aleatorios a doble ciego, de 6 meses de duración en los que se administró en casi 1.000 pacientes, en los que la variable principal evaluada fue la reducción de la PIO diurna media a los 3 meses³ o a los 6 meses⁴ respecto al valor basal.

En el estudio 201050³, con diseño de superioridad, se evaluó la eficacia de TI/TA frente a cada uno de sus componentes en monoterapia, mostrando que la reducción de la PIO media diurna desde el valor basal fue mayor en el brazo de la asociación TI/TA (-9 mmHg) que en los brazos de TI (diferencia global de -0,885 mmHg, IC95%: -1,745 a -0,024; p=0,044) y de TA (diferencia global de -1,516 mmHg, IC95%: -2,044 a -0,988; p<0,001), siendo la eficacia de TI/TA estadísticamente superior a las monoterapias de TI (administrado 2 veces al día) y TA (1 vez al día)^{2,3}.

El estudio 201051⁴, con diseño de no inferioridad, evaluó la eficacia de TI/TA frente a TI y TA administrados de forma concomitante (TI+TA), mostrando que el efecto de TI/TA fue no inferior al del uso simultáneo de TI+TA, ya que la diferencia media obtenida entre ambos regímenes fue de 0,308 mmHg (IC95%: -0,194 a 0,810), siendo el límite superior del intervalo de confianza inferior al margen de no inferioridad establecido (1,5 mmHg)^{2,4}.

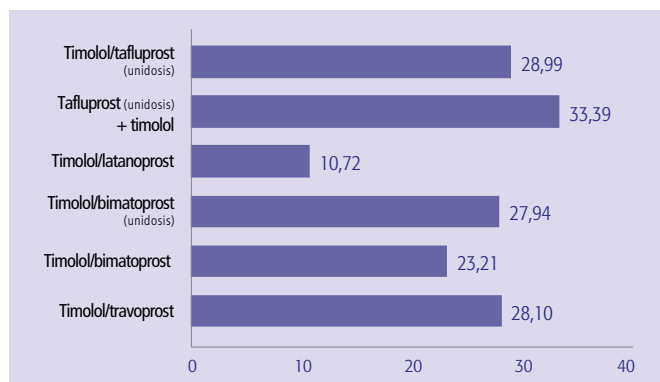
Aunque no se han realizado estudios comparativos frente a otras asociaciones de TI con análogos de prostaglandinas (travoprost, bimatoprost o latanoprost), una comparación indirecta indica una eficacia de magnitud similar, ya que partiendo de una PIO basal > 23 mmHg se obtiene una reducción media de 8 mmHg².

SEGURIDAD

Los principales efectos adversos asociados a los análogos de prostaglandinas, como el TA, son oculares locales, mientras que los debidos a betabloqueantes, como el TI, son sistémicos. Los oculares descritos con mayor frecuencia son: hiperemia ocular y conjuntival, fotofobia, dolor y prurito ocular, visión borrosa, cambios en las pestañas y sensación ocular de cuerpo extraño. En cuanto a los efectos adversos sistémicos (no oculares), el más frecuente es la cefalea^{1,2}.

En los ensayos clínicos realizados, TI/TA ha presentado un perfil de seguridad similar al de sus componentes administrados concomitantemente (TI+TA)². En cuanto a la tolerabilidad, una comparación indirecta ha mostrado que TI/TA, aun sin llevar conservantes, se ha asociado a mayor proporción de efectos adversos oculares que timolol/latanoprost: hiperemia (7% vs 4%) e irritación ocular (7-13% vs 2-9%), lo que hace pensar que la diferencia observada podría deberse más a los fármacos componentes que a los conservantes⁵.

COSTE TRATAMIENTO (€)/30 DÍAS



Bot Plus, Noviembre 2016.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los fármacos de primera elección para el tratamiento del GAA son los betabloqueantes (preferentemente timolol) o los análogos de las prostaglandinas (preferentemente latanoprost)^{6,7}. El timolol se emplea como tratamiento inicial de elección, ya que presenta relativamente pocos efectos adversos, siempre que se respeten sus contraindicaciones cardíacas y pulmonares. En caso de estar contraindicado o de eficacia insuficiente, como alternativa se emplea el latanoprost, con el que se puede alcanzar una reducción de la PIO mayor a la de los betabloqueantes, con menos efectos adversos sistémicos pero con importantes efectos adversos locales (cambios irreversibles del color del iris, hiperemia, hipertriosis malar, crecimiento de pestañas, etc.). Algunos pacientes precisan tratamiento combinado para conseguir una reducción suficiente de la PIO^{6,8}.

La asociación a dosis fijas TI/TA no se ha comparado de forma directa frente a otros antiglaucomatosos en monoterapia o combinación. Tan solo se ha comparado frente a cada uno de sus componentes en monoterapia o administrados de forma concomitante. En cuanto a su perfil de seguridad, TI/TA es similar a la administración concomitante de sus componentes por separado.

TA/TI está formulada sin conservantes lo que se ha promocionado como una posible ventaja para pacientes con ojo seco o sensible. Por comparación indirecta, no ha mostrado ventajas en hiperemia e irritación ocular, que incluso son menores con la asociación timolol/latanoprost, a pesar de llevar conservante⁵.

La disponibilidad de esta nueva asociación no supone un avance terapéutico al no aportar ventajas –en términos de eficacia o tolerabilidad– en el tratamiento del glaucoma frente a otras asociaciones similares anteriormente disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de tafluprost/timolol (Taptiqom®). 2015.
2. HMA. Decentralised Procedure. Public Assessment Report. Taptiqom: timolol maleate / tafluprost. DE/H/3869/001/DC.
3. Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K, Saarela V, Liinamaa J, Uusitalo H, et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014c;31(12):1228-46.
4. Holló G, Hommer A, Antón López A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):468-75.
5. Holló G, Vuorinen J, Tuominen J, Huttunen T, Ropo A, Pfeiffer N. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. *Advances in Therapy.* 2014;31(9):932-44.
6. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. *Infac.* 2010; 18(7): 34-36.
7. CENM Euskadi. Ficha Tafluprost. Nuevo Medicamento a Examen. Nº 165/2010.
8. Glaucoma chronique à angle ouvert. *Rev Prescr* 2015; 35 (376): 123-5.


www.osakidetza.euskadi.eus/cevime

 OSASUN SAILA
 DEPARTAMENTO DE SALUD

TIMOLOL / TAFLUPROST

Kontserbagarririk gabe, baina onargarritasun-abantailarik gabe

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

TAPTIQOM® (Santen Oy)

 Kolirioa (5 mg timolol / 15 mcg tafluprost / ml),
 dosi bakarreko 30 ontzi (28,99 €)

Medikamentua emateko baldintzak:

Nahitaez aitortu beharreko eszipientiak: Glizerola, sodio hidrogenofosfato dodeka-hidratoa, disodio edetatoa, 80 polisorbito eta sodio hidroxidoa (e-524)

Mediku-errezetarekin

Merkaturatze-data: 2016ko maiatza

Ebaluazio-data: 2016ko urria

Baimentze-prozedura: Deszentralizatu

Timolol/tafluprost elkarketaren dosi finkoak hartzea baimendu da, angelu irekiko glaukoma edo hipertentsio okularra duten helduen artean begi-barneko presioa txikitzeko, beta-blokeatzaileen edo prostaglandinaren analogoen monoterapia nahikoa ez badute, terapia konbinatua behar badute eta kontserbagarririk gabeko kolirio batek on egingo badie.

Ez da elkarketa horren eta glaukomaren kontrako bestelako botiken monoterapia edo konbinazioaren arteko konparazio zuzenik egin. Bi saiakuntza klinikotan frogatu denez, timolol/tafluprost elkarketaren eragina ez da haren osagaiak bereizita baina aldi berean hartuta baino txikiagoa, eta osagai bakoitza monoterapian hartzeak baino eragin handiagoa du.

Haren segurtasun-profila bere osagaiak bereizita baina aldi berean hartzeak duenaren antzekoa da.

Timolol/tafluprosten dosi finkoak ez dakar aurrerapen terapeutikorik angelu irekiko glaukomaren edo hipertentsio okularraren tratamenduan, monoterapian jadanik eskura dauden bi glaukomaren kontrakoren elkarketa baita, eta ez baitu abantailarik, ez eraginkortasunean, ez onargarritasunean, ez kostuan, erreferentziakotzat jotzen den elkarketaren aldean (timolol/latanoprost).

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

 Hobekuntza
 terapeutiko
 handia

 Hobekuntza
 terapeutiko
 apala

 Ona da
 egoera kon-
 kretuetarako

**EZ DAKAR
 HOBEKUNTZA
 TERAPEUTIKORIK**

 Ezin da balio-
 etsi: informazio
 urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio bosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa Andaluziako eta Euskal Autonomia Erkidegoko medikamentu berriak ebaluatzeko batzordeek (MBEB) batera esleitu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA¹

Beta-blokeatzaile batek, % 0,5 timololek (TI) eta prostaglandinaren analogo batek, % 0,0015 tafluprostek (TA) osatutako elkar-ketaren dosi finkoak hartzea angulu irekiko glaukoma (AIG) edo hipertentsio okularra (HTO) duten helduen artean begi-barneko presioa (BBP) txikitzeko indikatuta dago, beta-blokeatzaileen edo prostaglandinaren analogoen monoterapia nahikoa ez badute, terapia konbinatua behar badute eta kontserbagarririk gabeko kolirio batek on egingo badie.

Kontraindikaturak: arnasbideko gaixotasun errektiboen kasuan, asma bronkiala edo asma bronkialaren aurrekariak barne, eta buxadurazko biriketako gaixotasun kroniko larrien kasuan. Bradiardia sinusalaren eta sinu gaixoaren sindromearen kasuan, taupada-markagailuarekin kontrolatu gabeko bigarren edo hirugarren mailako blokeo sinoatriala eta blokeo aurikulobentrikularra barne. Ageriko bihotz-hutsegitearen, shock kardiogenikoaren eta arrisku-planeari sartuta dauden egoeren kasuan^{1,2}.

Posologia: tanta bat erasandako begi bakoitzean, egunean behin.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Ez dago TI/TAre eta beta-blokeatzaile eta prostaglandinaren analogoen bestelako konbinazioen arteko konparazio zuzenik. Horren eraginkortasuna frogatzeko itsu bikoitzeko ausazko bi saiakuntza kliniko egin dira, 6 hilabeteko iraupenekoak. Entseguetan ia 1.000 pazienteri eman zaie eta ebaluatutako aldagai nagusia honakoa izan da: oinarrizko balioarekin alderatuz eguneko batez besteko begi-barneko presioan izandako murrizketa, handik 3 hilabetera³ edo 6 hilabetera⁴.

Eraginkortasun handiagoa duen frogatzeko diseinatutako 201050 azterketan³, TI/TAK osagai bakoitzaren monoterapiaren aurrean duen eraginkortasuna ebaluatu da. Azterketa horrek erakutsi duenez, TI/TA elkarketa eman den besoan (-9 mmHg) TI eman den besoetan baino handiagoa izan da oinarrizko balioarekiko eguneko begi-barneko presioaren txikitzearen batezbestekoa (-0,885 mmHg-ko diferentzia orokorra, % 95eko konfiantza-tartea: -1,745etik -0,024ra; p=0,044), baita TA eman den besoetan baino handiagoa ere (-1,516 mmHg-ko diferentzia orokorra, % 95eko konfiantza-tartea: -2,044tik -0,988ra; p=0,001), eta TI/TAre eraginkortasuna, estatistikoki, TI monoterapiarena (egunean 2 aldiz hartuta) eta TA monoterapiarena (egunean behin) baino handiagoa izan da^{2,3}.

Eraginkortasun txikiagoa ez duela frogatzeko diseinatutako 201051 azterketan⁴, TI/TAre eraginkortasuna TIk eta TAK aldi berean hartuta (TI+TA) duenarekin konparatu da. Azterketak TI/TAre eragina TI+TA aldi berean hartzearena baino txikiagoa ez dela erakutsi du, bi erregimenen artean lortutako batez besteko aldea 0,308 mmHg-koa izan baita (% 95eko konfiantza-tartea: -0,194tik 0,810ra), eta konfiantza-tartearen goiko muga finkatutako eraginkortasun txikiagorik ezaren tartea baino txikiagoa izan baita (1,5 mmHg)^{2,4}.

Nahiz eta ez den TI eta prostaglandinen analogoen (trabopros-ta, bimatopros-ta edo latanopros-ta) beste elkarketa batzuekiko konparazio-azterketarik egin, zeharkako konparazio batek antzeko eraginkortasuna adierazten du; izan ere, oinarrizko begi-barneko presioa >23 mmHg abiapuntutzat hartuta, 8 mmHg-ko batez besteko txikiagotzea lortzen da².

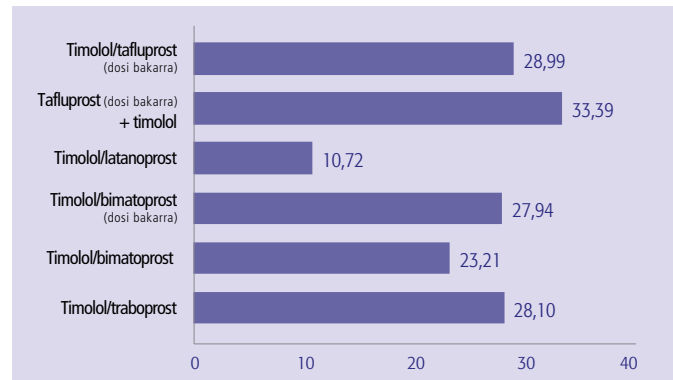
SEGURTASUNA

Prostaglandinen analogoekin –adibidez, TA– lotutako ondorio kaltegarri nagusiak begiko ondorio lokalak dira; beta-blokeatzaileekin –adibidez, TI– eragindakoak, aldiz, sistemikoak dira. Honako hauek dira maizenik adierazi diren begiko ondorioak: begi-hiperemia eta konjuntibako hiperemia, fotofobia, begietako mina eta azkura, ikusmen lausoa, aldaketak betileetan eta begietan gorputz arrotz bat izatearen sententzia. Ondorio kaltegarri sistemikoei (ez begikoak) dagokienez, sarriena zefalea da^{1,2}.

Egindako saiakuntza klinikoetan, TI/TA elkarketaren segurtasun-profila osagaiak (TI+TA) aldi berean hartzeak duenaren antzekoa izan da². Onargarritasunari dagokionez, zeharkako konparazio batek erakutsi duenez, TI/TA elkarketa, nahiz eta kontserbagarririk ez izan, timolol/latanoprost baino ondorio kaltegarri gehiagorekin lotuta dago: hiperemia (% 7 vs % 4) eta begien narritadura

(% 7-13 vs % 2-9). Badirudi ikusitako aldea farmakoen osagaien ondorio dela, kontserbagarrien ondorio baino gehiago⁵.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 30 EGUNEAN



Bot Plus, 2016ko azarora.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Angulu irekiko glaukomaren tratamendurako lehen aukerako farmakoak beta-blokeatzaileak (ahal dela, timolola) edo prostaglandinen analogoak dira (ahal dela, latanopros-ta)^{6,7}. Timolola hasierako aukerako tratamendu gisa erabiltzen da, nahiko ondorio kaltegarri gutxi baitu, baldin eta haren bihotzeko eta biriketako kontraindikazioei kasu egiten bazaie. Kontraindikaturak egonez gero edo nahikoa eragingarria ez bada, alternatiba gisa latanopros-ta erabiltzen da. Harekin begi-barneko presioa beta-blokeatzaileekin baino gehiago txikitu daiteke eta ondorio kaltegarri sistemiko gutxiago ditu, baina ondorio kaltegarri lokal garrantzitsuak (irisaren koloreari aldaketa itzulezinak, hiperemia, hipertrikosi malarra, betileak haztea, etab.). Paziente batzuek tratamendu konbinatua behar dute begi-barneko presioa behar bezainbeste txikitzeko^{6,8}.

Dosi finkoko TI/TA elkarketa ez da zuzenean konparatu beste glaukomaren kontrako batzuen monoterapiarekin edo konbinazioarekin. Haren osagai bakoitzaren monoterapiarekin edo osagaiak aldi berean hartzearekin bakarrik konparatu da. Segurtasun-profilari dagokionez, TI/TA elkarketarena haren osagaiak bereizita baino aldi berean hartzearen antzekoa da.

TA/TI elkarketa kontserbagarririk gabe formulatuta dago eta hori begiak lehorrak edo sentikorrek dituzten pazienteentzat abantaila posible gisa sustatu da. Zeharkako konparazioetan, ez du abantailarik agertu hiperemian eta begiko narritaduran; timolol/latanoprost elkarketarekin alderatuz txikiagoak ere badira, azken horrek kontserbagarriak izan arren.

Elkarketa berri horrek ez dakar aurrerapen terapeutikorik, ez baitu abantailarik glaukomaren tratamenduan –eraginkortasunari eta onargarritasunari dagokienez–, lehenago ere bazeuden antzeko beste elkarketa batzuen aurrean.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha Técnica de tafluprost/timolol (Taptiqom®). 2015.
2. HMA. Decentralised Procedure. Public Assessment Report. Taptiqom: timolol maleate / tafluprost. DE/H/3869/001/DC.
3. Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K, Saarela V, Liinamaa J, Uusitalo H, et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014c;31(12):1228-46.
4. Holló G, Hommer A, Antón López A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):468-75.
5. Holló G, Vuorinen J, Tuominen J, Huttunen T, Ropo A, Pfeiffer N. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products. *Advances in Therapy.* 2014;31(9):932-44.
6. *Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto.* *Infac.* 2010; 18(7): 34-36.
7. CENM Euskadi. *Ficha Tafluprost.* Nuevo Medicamento a Examen. Nº 165/2010.
8. Glaucoma chronique à angle ouvert. *Rev Prescr* 2015; 35 (376): 123-5.