

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Taptiqom sine 15 míkrógrömm/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 15 míkrógrömm af taflúprosti og 5 mg af tímólóli (sem tímólól maleat).

Einn dropi (u.þ.b. 0,03 ml) inniheldur um það bil 0,45 míkrógrömm af taflúprosti og 0,15 mg af tímólóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn (augndropar).

Tær, litlaus lausn, laus við sýnilegar agnir, með sýrustig á bilinu 6,0–6,7 og osmólalstyrk á bilinu 290–370 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lækkun á augnþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum með gleiðhornsgláku eða háþrýsting í auga sem sýna ekki fullnægjandi svörun við staðbundinni einlyfjameðferð með betablokkum, eða prostaglandínhliðstæðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlögð meðferð er einn augndropi í tárusekk sjúks auga (augna) einu sinni á dag.

Ef einn skammtur gleymist á að nota næsta skammt eins og gert er ráð fyrir. Ekki á að gefa meira en einn dropa lyfsins í sjúkt auga (augu) á dag.

Taptiqom sine er sæfð lausn án rotvarnarefna í fjölskammtaílati.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Taptiqom sine hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki er mælt með notkun Taptiqom sine hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun hjá öldruðum

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á augndropum sem innihalda taflúprost og tímólól hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar við notkun Taptiqom sine hjá slíkum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til notkunar í auga

Upplýsa á sjúklinga um rétta meðhöndlun ílátsins. Þegar sjúklingar nota lyfið í fyrsta skipti eiga þeir að æfa notkun ílátsins með því að kreista varlega úr því einn dropa annars staðar en í auga, áður en dropi er gefinn í auga. Sjúklingar eiga að æfa þetta þar til þeir eru vissir um að geta gefið einn dropa í einu.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast að láta ílátið snerta augað eða svæðið umhverfis það þar sem það getur skaðað augað.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast að láta stút ílátsins snerta augnlok, svæðið umhverfis eða nokkurt annað yfirborð. Fjarlægja á lausnina sem situr eftir á dropastútnum tafarlaust eftir gjöf augndropanna, með því að sveifla glasinu einu sinni snöggt niður á við. Ekki á að snerta eða þurrka dropastútinn.

Auk þess skal upplýsa sjúklinga um að augnlausnir geti mengast af algengum bakteríum, sem vitað er að valda augnsýkingum, ef þær eru ekki meðhöndlaðar rétt. Notkun mengaðra lausna kann að leiða til alvarlegra augnskemmda og sjónmissis í kjölfarið.

Til að draga úr hættunni á dökkun húðar á augnlokum eiga sjúklingar að þurrka alla umframlausn af húðinni.

Með því að loka fyrir tárögöng við nef eða loka augunum í 2 mínútur má minnka altækt (systemic) frásog. Það getur leitt til minni altækra aukaverkana og meiri staðbundinnar virkni.

Ef notuð eru fleiri en eitt augnlyf staðbundið í augu skal gefa hvert lyf með minnst 5 mínútna millibili.

Fjarlægja skal augnlinsur áður en dropunum er dreypt í augu en setja má linsurnar aftur í augun 15 mínútum síðar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Auðreitni í öndunarvegi, þar með talinn berkjuastmi, eða saga um berkjuastma, alvarlegur langvinnur lungnateppusjúkdómur.

Sínushægláttur, sjúkur sínushnútur (sick sinus syndrome), þar með talið gúls- og gáttarrof, 2. eða 3. stigs gáttasleglarof sem ekki er stjórnað með gangráði. Augljós hjartabilun (overt cardiac failure), hjartalost.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Altæk áhrif:

Líkt og á við um önnur lyf sem gefin eru staðbundið í augu, frásogast taflúprost og tímólól altækt. Vegna beta-adrenvirka efnisins tímólóls geta komið fram svipaðar aukaverkanir á hjarta-, æða- og lungnakerfi ásamt öðrum aukaverkunum og sem koma fram við notkun altækra beta-blokka. Tíðni altækra aukaverkana í kjölfar staðbundinnar gjafar í augu er lægri en þegar lyfið er gefið altækt. Sjá upplýsingar um hvernig megi draga úr altæku frásogi í kafla 4.2.

Hjartasjúkdómar:

Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóm, Prinzmetal-hjartaöng og hjartabilun) og lágþrýsting skal meta meðferð með beta-blokkum með gagnrýnum hætti og íhuga meðferð með öðrum virkum efnunum. Fylgjast skal með sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma með tilliti til versunar þeirra og aukaverkana.

Gæta skal varúðar ef sjúklingum með fyrsta stigs hjartaleiðslurof eru gefnir beta-blokkar, vegna neikvæðra áhrifa þeirra á leiðnitíma.

Æðasjúkdómar:

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlegar truflanir/sjúkdóma í útlægri blóðrás (þ.e. alvarlegar gerðir Raynauds-sjúkdóms eða Raynauds-heilkenni).

Öndunarfærasjúkdómar:

Tilkynnt hefur verið um viðbrögð í öndunarfærum, þ.m.t. dauðsföll af völdum berkjukrampa, hjá sjúklingum með astma eftir gjöf sumra beta-blokka í augu. Gæta skal varúðar við notkun Taptiqom sine hjá sjúklingum með vægan/miðlungi alvarlegan, langvinnan lungnateppusjúkdóm (COPD) og aðeins nota lyfið ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta af notkun þess.

Blóðsykurlækkun/sykursýki:

Gæta skal varúðar við notkun beta-blokka hjá sjúklingum með sjálfsprotna blóðsykurslækkun og sjúklinga með óstöðuga sykursýki, þar sem beta-blokkar geta dulið einkenni bráðrar blóðsykurlækkunar.

Beta-blokkar geta einnig dulið einkenni ofvirks skjaldkirtils. Ef meðferð með beta-blokkum er hætt skyndilega geta einkennin versnað.

Hornhimnusjúkdómar:

Beta-blokkar sem gefnir eru í augu geta aukið augnþurrk. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með hornhimnusjúkdóma.

Önnur beta-blokkandi lyf:

Áhrifin á augnþrýsting eða þekkt altæk beta-blokkandi áhrif kunna að aukast við gjöf tímólóls (efnisþáttur í Taptiqom sine) hjá sjúklingum sem þegar fá altæk beta-blokkandi lyf. Fylgjast skal náið með viðbrögðum þessara sjúklinga. Notkun tveggja staðbundinna β -adrenvirkra blokka er ekki ráðlögð.

Gláka með lokuðu horni (angle-closure glaucoma):

Meginmarkmið meðferðar hjá sjúklingum með gláku með lokuðu horni er að opna hornið að nýju. Til þess þarf að þrengja sjáaldrið með ljósopsþrengi. Tímólól hefur lítil eða engin áhrif á sjáaldrið. Þegar tímólól er notað til að draga úr hækkuðum augnþrýstingi hjá sjúklingum með gláku með lokuðu horni skal það notað með ljósopsþrengi en ekki stakt.

Bráðaofnæmi:

Sjúklingar með sögu um bráðaofnæmishneigð eða alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð við ýmsum ofnæmisvökum kunna að vera næmari fyrir endurteknu áreiti slíkra ofnæmisvaka meðan þeir taka beta-blokka og hugsanlegt er að þeir sýni enga svörun við venjulegum skömmtum af adrenalíni, sem notaðir eru til að meðhöndla bráðaofnæmisviðbrögð.

Æðulos:

Greint hefur verið frá æðulosi (choroidal detachment) við meðferð sem dregur úr vökvaframleiðslu (t.d. með tímólóli eða acetazolamíði) eftir síunaraðgerðir.

Svæfing í aðgerð:

Augnlyfjablöndur sem innihalda beta-blokka geta hindrað altæk beta-örvandi áhrif, t.d. af adrenalíni. Upplýsa skal svæfingalækni um það ef sjúklingurinn fær tímólól.

Áður en meðferð hefst skal upplýsa sjúklinga um möguleikann á auknum vexti augnhára, dökkun húðar á augnlokum og aukningu litarefnis í lithimnu sem tengjast meðferð með taflúprosti. Sumar þessara breytinga kunna að vera varanlegar og leiða til mismunar á útliti augna ef einungis annað augað er meðhöndlað.

Breyting á litarefni í lithimnu gerist hægt og ekki er víst að hún sé greinanleg mánuðum saman. Breyting á augnlit sést helst hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu, t.d. blá-brúnan, grá-brúnan, gul-brúnan og græn-brúnan. Hættan á ævilangri mislitun lithimna er augljós þegar annað augað er meðhöndlað.

Hárvöxtur getur orðið á svæðum þar sem taflúprostlausnin er endurtekið í snertingu við yfirborð húðar.

Engin reynsla er af notkun taflúprosts hjá sjúklingum með nýæðamyndunargláku, gláku með lokuðu horni, þrönghornsgláku eða meðfædda gláku. Aðeins er um að ræða takmarkaða reynslu af notkun taflúprosts hjá sjúklingum án augasteins (aphakic) og með litgláku (pigmentary glaucoma) eða sýndarskinnflagningsgláku (pseudoexfoliative glaucoma).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar taflúprost er notað hjá sjúklingum án augasteins, sjúklingum með gerviaugastein og rífið baklægt augasteinshýði (torn posterior lens capsules) eða framlæg augasteinshólf (anterior chamber lenses), eða hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir blöðrusjónudepilsbjúg (cystoid macular oedema) eða lithimnubólgu/æðahjúpsbólgu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Möguleiki er á samverkun sem leiðir til lágþrýstings og/eða greinanlegs hægláttar þegar augnlausn sem inniheldur beta-blokka er gefin samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, beta-adrenvirkum blokkum, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þ.m.t. amíóðarón), digitalisglýkósíðum, kólínvirkum lyfjum eða guanetidíni.

β-adrenvirkir blokkar til inntöku geta magnað afturkastsháþrýsting (rebound hypertension) sem getur fylgt því þegar notkun klónidíns er hætt.

Tilkynnt hefur verið um aukna altæka beta-blokkun (t.d. hægari hjartslátt, þunglyndi) við samsetta meðferð með CYP2D6-hemlum (t.d. kínidíni, flúoxetíni eða paroxetíni) og tímólóli.

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um ljósopsstæringu í kjölfar samhliðanotkunar beta-blokka sem gefnir eru í augu og adrenalíns (epínefríns).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Taptiqom sine á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Taptiqom sine stendur.

Ekki á að nota Taptiqom sine á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef engin önnur meðferðarúrræði eru tiltæk).

Taflúprost:

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun taflúprosts á meðgöngu. Taflúprost getur haft skaðleg lyfjafræðileg áhrif á meðgöngu og/eða fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3.) Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Tímólól:

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tímólóls á meðgöngu. Ekki á að nota tímólól á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Sjá upplýsingar um hvernig megi draga úr altæku frásogi í kafla 4.2.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki leitt í ljós vanskapandi áhrif en sýnt fram á hættu á vaxtarskerðingu í legi þegar beta-blokkar eru gefnir til inntöku. Auk þess hafa komið fram einkenni

beta-blokkunar (t.d. hægsláttur, lágþrýstingur, andnaud og blóðsykurlækkun) hjá nýburum þegar mæðrum eru gefnir beta-blokkar fram að fæðingu. Ef Taptiqom sine er gefið fram að fæðingu skal fylgjast náið með nýburanum fyrstu dagana eftir fæðingu.

Brjóstagjöf

Beta-blokkar skiljast út í brjóstamjólk. Hins vegar er ekki líklegt að nægilegt magn sé til staðar í brjóstamjólki til að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbarni, þegar augndropar sem innihalda tímólól eru gefnir í meðferðarskömmtum. Sjá upplýsingar um hvernig megi draga úr altæku frásogi í kafla 4.2.

Ekki er þekkt hvort taflúprost og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um eitrefnafræði hjá dýrum sýna að taflúprost og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólki (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Hins vegar er ekki líklegt að nægilegt magn sé til staðar í brjóstamjólki til að valda klínískum einkennum hjá ungbarni, þegar augndropar sem innihalda taflúprost eru gefnir í meðferðarskömmtum.

Til öryggis er ekki mælt með brjóstagjöf ef meðferð með Taptiqom sine er nauðsynleg.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif Taptiqom sine á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Taptiqom sine á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef aukaverkanir á borð við skammvinna þokusýn koma fram við ídreypingu má sjúklingurinn ekki aka eða stjórna vélum fyrr en líðan hans er góð og sjónin skýr.

4.8 Aukaverkanir

Yfir 484 sjúklingar hafa verið meðhöndlaðir með Taptiqom í stakskammtaflátum í klínískum rannsóknum. Algengasta aukaverkunin sem tengdist meðferðinni og tilkynnt var um var blóðsókni í augnslímu/augum. Hún kom fram hjá um það bil 7% sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum í Evrópu, var væg í flestum tilvikum og tengdist því að meðferð var hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum með Taptiqom í stakskammtaflátum takmörkuðust við þær sem áður hafði verið tilkynnt um í meðferð með virku efnunum taflúprosti annars vegar og tímólóli hins vegar. Engar nýjar sértækar aukaverkanir fyrir Taptiqom í stakskammtaflátum komu fram í klínísku rannsóknunum. Meirihluti aukaverkana sem greint var frá voru í augum, voru vægar eða miðlungi alvarlegar og engin var alvarleg.

Líkt og á við um önnur lyf sem gefin eru staðbundið í augu, frásogast taflúprost og tímólól altækt. Það getur valdið svipuðum aukaverkunum og þeim sem koma fram við notkun altækra beta-blokka. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna gjöf í augu er lægri en þegar lyfið er gefið altækt. Meðal aukaverkana sem taldar eru upp eru aukaverkanir sem hafa sést við gjöf annarra lyfja úr flokki beta-blokka sem gefin eru í augu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar við notkun Taptiqom í stakskammtaflátum í klínískum rannsóknum (innan tíðniflokka er aukaverkunum raðað eftir lækkandi tíðni).

Tíðni hugsanlegra aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar	$\geq 1/10$
Algengar	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Sjaldgæfar	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Mjög sjaldgæfar	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Koma örsjaldan fyrir	$< 1/10.000$
Tíðni ekki þekkt	Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Taptiqom sine (taflúprost/tímólól í samsettri meðferð)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Höfuðverkur.
Augu	Algengar	Blóðsókni í augnslímu/augum, augnkláði, augnverkur, breyting á augnhárum (aukin lengd, þykkt og fjöldi), mislitun augnhára, erting í augum, tilfinning um aðskotahlut í auga, þokusýn, ljósfælni.
	Sjaldgæfar	Óeðlileg tilfinning í auga, augnþurrkur, óþægindi í auga, tárubólga, roði í augnloki, ofnæmi í auga, bjúgur í augnloki, yfirborðslæg blettaglærubólga (superficial punctate keratitis), aukin táraseyting, bólga í framhólfi auga, augnþreyta, hvarmabólga.

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun annars hvors virku efnanna (taflúprosts eða tímólóls), og geta mögulega einnig komið fram við notkun Taptiqom sine, eru taldar upp hér að neðan:

Taflúprost

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Augu	Skert sjónskerpa, aukið litarefni í lithimnu, litun augnloka, augnslímubjúgur, útferð úr auga, holrými og ertiroði í fremra augnhólfi, ofnæmistárubólga, litun augnslímu, eitlingur í táru (conjunctival follicles), dýpkun á skoru augnloks (deepening of eye lid sulcus), lithimnubólga/æðahjúpsbólga, sjónudepilsbjúgur/blöðrusjónudepilsbjúgur.
Húð og undirhúð	Hárofvöxtur á augnloki.
Öndunarferasjúkdómar	Versnun astma, mæði.

Tímólól

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Teikn og einkenni ofnæmisviðbragða, þ.m.t. ofsabjúgur, ofsakláði, staðbundin og dreifð útbrot, bráðaofnæmi, kláði.
Efnaskipti og næring	Blóðsykurfall.
Geðræn vandamál	Þunglyndi, svefnleysi, martraðir, minnistap, taugaveiklun, ofskynjanir.

Taugakerfi	Sundl, yfirlið, náladofi, aukin teikn og einkenni vöðvaslensfárs, heilaslag, blóðþurrð í heila.
Augu	Glærubólga, minnkuð tilfinning í glæru, sjóntruflanir, þ.m.t. breytingar í ljósbroti (í sumum tilfellum vegna þess að meðferð með ljósopsprengi var hætt), lokbrá, tvísýni, ædulos í kjölfar síunaraðgerðar (sjá „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ í kafla 4.4), tármyndun, fleiður á hornhimnu.
Eyru og völungarhús	Eyrnasuð.
Hjarta	Hægsláttur, brjóstverkur, hjartsláttarónot, bjúgur, hjartsláttaróregla, blóðfylluhjartabilun, hjartastopp, hjartaleiðslurof, gáttasleglarof, hjartabilun.
Æðar	Lágþrýstingur, holti, Raynauds heilkenni, kaldar hendur og fætur.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði, berkjukrampi (einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi berkjukrampasjúkdóm), öndunarbílun, hósti.
Meltingarfæri	Ógleði, meltingartruflanir, niðurgangur, munnþurrkur, bragðtruflun, verkur í kviðarholi, uppköst.
Húð og undirhúð	Hárlos, útbrot sem líkjast psoriasis eða versnun á psoriasis, húðútbrot.
Stoðkerfi og bandvefur	Rauðir úlfar, vöðvaverkir, liðkvilli.
Æxlunarfæri og brjóst	Peyronies-sjúkdómur, minnkuð kynhvöt, kynlífsvandamál.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi/preyta, þorsti.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um tilfelli kölkunar í glæru í tengslum við notkun á augndropum sem innihalda fosfat hjá sumum sjúklingum sem eru með mjög skemmdar hornhimnur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ólíklegt er að ofskömmun taflúprosts leiði til eiturvekunar þegar um staðbundna notkun er að ræða.

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun tímólóls fyrir slysi, sem leiddi til altækra aukaverkana svipuðum þeim sem komu fram við gjöf altækra beta-adrenvirkra blokka. Þeirra á meðal voru sundl, höfuðverkur, mæði, hægsláttur, berkjukrampi og hjartastopp (sjá einnig kafla 4.8).

Við ofskömmun Taptiqom sine skal veita meðferð samkvæmt einkennum og stuðningsmeðferð. Tímólól hreinsast ekki auðveldlega úr líkamanum með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, beta-blokkar, ATC-flokkur: S01ED51

Verkunarháttur

Taptiqom sine er föst samsetning tveggja virkra efna, taflúprosts og tímólóls. Virku efnin tvö sjá um að lækka augnþrýsting með samverkandi hætti og sameinuð áhrif þeirra leiða til meiri lækkunar augnþrýstings en ef efnin eru notuð í sitt hvoru lagi.

Taflúprost er flúortengd hliðstæða prostaglandíns $F_{2\alpha}$. Taflúprost-sýra, sem er líffræðilega virkt umbrotsefni taflúprosts, er afar öflugur og sértækur örvi prostanóíð FP-viðtaka í mönnum. Lyfhrifarannsóknir hjá öpum benda til þess að taflúprost dragi úr augnþrýstingi með því að auka útflæði augnvökva frá æðahjúp og hvítu (e. uveoscleral).

Tímólólmaleat er ósértækur beta-adrenvirkur viðtakablokki. Nákvæmur verkunarháttur tímólólmaleats við lækkun augnþrýstings er ekki þekktur til fulls að svo stöddu þó svo að rannsóknir með flúrskini og spennuritun bendi til þess að meginverkunin kunnist tengjast minni vökvamyndun. Hins vegar hafa sumar rannsóknir einnig sýnt fram á lítilsháttar aukningu útflæðis.

Verkun

Í rannsókn sem stóð í 6 mánuði (n=400) hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku eða háþrýsting í auga og ómeðhöndlaðan augnþrýsting að meðaltali á bilinu 24-26 mmHg voru augnþrýstingslækkandi áhrif Taptiqom í stakskammtaílátum (gefið einu sinni á dag að morgni) borin saman við samhliða gjöf 0,0015% taflúprosts (einu sinni á dag að morgni) og 0,5% tímólóls (tvisvar á dag). Áhrif Taptiqom reyndust ekki síðri áhrifum af 0,0015% taflúprosti og 0,5% tímólóli sem notuð voru samhliða, á öllum tímáttum og í öllum heimsóknum, þegar notast var við almennu jafngildismörkin sem eru 1,5 mmHg. Dagleg meðallækkun á augnþrýstingi frá upphafsgildi var 8 mmHg í báðum hópum við aðal endapunktinn eftir 6 mánuði (lækkunin var á bilinu 7-9 mmHg í báðum hópum, á mismunandi tímáttum yfir daginn, út allar heimsóknirnar).

Í annarri 6 mánaða rannsókn (n=564) var gerður samanburður á Taptiqom í stakskammtaílátum og hvorri einlyfjameðferð fyrir sig hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku eða háþrýsting í auga og ómeðhöndlaðan augnþrýsting að meðaltali á bilinu 26-27 mmHg. Sjúklingum sem ekki fengu bata með annaðhvort 0,0015% taflúprosti (augnþrýstingur 20 mmHg eða hærrí í meðferð) eða 0,5% tímólóli (augnþrýstingur 22 mmHg eða hærrí í meðferð) var slembiraðað til að fá meðferð með Taptiqom í stakskammtaílátum eða sömu einlyfjameðferð og áður. Dagleg meðallækkun augnþrýstings með Taptiqom var tölfræðilega marktækt meiri en með taflúprosti, sem gefið var einu sinni á dag að morgni eða tímólóli sem gefið var tvisvar á dag, í heimsóknum eftir 6 vikur, 3 mánuði (aðalendapunktur fyrir verkun) og 6 mánuði. Dagleg meðallækkun augnþrýstings frá upphafsgildi með Taptiqom eftir 3 mánuði var 9 mmHg, samanborið við 7 mmHg með báðum einlyfjameðferðunum. Lækkun á augnþrýstingi með Taptiqom á mismunandi tímáttum yfir daginn, út allar heimsóknirnar, var á bilinu 8-9 mmHg hjá samanburðarhópnum sem fékk einlyfjameðferð með taflúprost og á bilinu 7-9 mmHg hjá samanburðarhópnum sem fékk einlyfjameðferð með tímólóli.

Sameinuð gögn um sjúklinga sem fengu meðferð með Taptiqom og voru með háan augnþrýsting við upphaf meðferðarinnar (daglegt meðaltal 26 mmHg eða hærra) í þessum tveimur lykilrannsóknum (n=168) sýndu að dagleg meðallækkun á augnþrýstingi var 10 mmHg við aðalendapunktinn (3 eða 6 mánuðir) og á bilinu 9-12 mmHg á mismunandi tímáttum yfir daginn.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Taptiqom (taflúprost/tímólól samsetning) hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Plasmaþéttni taflúprostsýru og tímólóls var rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir staka og endurtekna skammta af Taptiqom (einu sinni á dag), 0,0015% taflúprosti (einu sinni á dag) og 0,5% tímólóli (tvisvar á dag), sem gefnir voru í augu í átta daga. Plasmaþéttni taflúprostsýru náði hámarki 10 mínútum eftir skömmtunina og féll niður fyrir greiningarmörk (10 pg/ml) innan 30 mínútna eftir skömmtun Taptiqom. Uppsöfnun taflúprostsýru var óveruleg og á degi 8 var meðaltal AUC_{0-last} fyrir taflúprostsýru (einlyfjameðferð: $4,45 \pm 2,57$ pg·klst./ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·klst./ml) og C_{max} fyrir taflúprostsýru (einlyfjameðferð: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) lítillega lægri eftir gjöf Taptiqom en eftir einlyfjameðferð með taflúprosti. Plasmaþéttni tímólóls náði hámarki við miðgildi T_{max} sem nam 15 og 37,5 mínútum eftir skömmtun með Taptiqom, annars vegar á degi 1 og hins vegar á degi 8. Meðaltal AUC_{0-last} fyrir tímólól á degi 8 (einlyfjameðferð: 5.750 ± 2.440 pg·klst./ml; Taptiqom: 4.560 ± 2.980 pg·klst./ml) og meðaltal C_{max} (einlyfjameðferð: 1.100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) voru bæði nokkru lægri með Taptiqom samanborið við einlyfjameðferð með tímólóli. Lægri útsetning tímólóls í plasma í meðferð með Taptiqom virðist stafa af því að Taptiqom er gefið einu sinni á dag en tímólól tvisvar á dag í einlyfjameðferð.

Taflúprost og tímólól frásogast í gegnum hornhimnuna. Hjá kanínum reyndist gegnferð (penetration) taflúprosts úr Taptiqom um hornhimnu vera svipuð og þegar taflúprost er gefið eitt sér með stakri ídreypingu, en gegnferð tímólóls úr Taptiqom var hins vegar aðeins minni en ef tímólól var gefið eitt sér. $AUC_{4klst.}$ var $7,5$ ng·klst./ml fyrir taflúprost-sýru eftir gjöf Taptiqom og $7,7$ ng·klst./ml eftir að taflúprost var gefið eitt sér. $AUC_{4klst.}$ var 585 ng·klst./ml eftir gjöf Taptiqom og 737 ng·klst./ml eftir að tímólól var gefið eitt sér. T_{max} fyrir taflúprostsýru var 60 mínútur bæði eftir gjöf Taptiqom og eftir að taflúprost var gefið eitt sér, en T_{max} fyrir tímólól var 60 mín. eftir gjöf Taptiqom og 30 mín. eftir að tímólól var gefið eitt sér.

Dreifing

Taflúprost

Hjá öpum varð engin sértæk dreifing á geislamerktu taflúprosti í fellingabaug lithimnu (iris-ciliary body) eða æðahimnu, þ.m.t. þekjuvef sjónpurpura (retinal pigment epithelium), sem benti til lítillar sækni í melanínlitarefni. Í rannsókn á rottum, sem gerð var með geislamyndatöku á öllum líkamanum, kom fram að mesta geislavirknin var í hornhimnunni og því næst í augnlokum, hvítu og lithimnu. Fyrir utan augað dreifðist geislavirknin í tárakirtil, góm, vélinda og meltingarveg, nýra, lifur, gallblöðru og þvagblöðru. Binding taflúprostsýru við albúmín í mannafermi *in vitro* var 99% við 500 ng/ml af taflúprostsýru.

Tímólól

Hámarksgeislavirkni, sem tengdist tímólóli í augnvökva, kom fram 30 mínútum eftir gjöf staks skammts af 3H -geislamerktu tímólóli (0,5% lausn: 20 μ l/auga) í bæði augu hjá kanínum. Tímólól skilst mun hraðar úr augnvökva en úr lituðu vefjunum, lithimnu og fellingabaug.

Umbrot

Taflúprost

Helsta umbrotsleið taflúprosts hjá mönnum, sem var prófuð *in vitro*, er vatnsrof á lyfjafræðilega virka umbrotsefninu taflúprostsýru sem svo er umbrotin frekar með glúkúróníðtengingu eða beta-oxun. Efni sem myndast við beta-oxun, 1,2-dínor og 1,2,3,4-tetranor taflúprostsýrur, eru lyfjafræðilega óvirk, gætu tekið breytingum með glúkúróníð- eða hýdroxýltengingu. Cýtókróm P450 (CYP) ensímkerfið tekur ekki þátt í umbrotum taflúprostsýru. Samkvæmt rannsókn á hornhimnuvef kanína og á hreinsuðum ensímum hefur komið fram að esterasinn sem er aðallega ábyrgur fyrir estervatnsrofi

taflúprostsýru er karboxýlesterasi. Bútylkólínesterasi getur einnig tekið þátt í vatnsrofinu en ekki acetýlkólínesterasi.

Tímólól

Tímólól er að mestu leyti umbrotið í lifur af CYP2D6-ensíminu, með myndun óvirkra umbrotsefna sem skiljast aðallega út um nýrun.

Brotthvarf

Taflúprost

Eftir gjöf ³H-taflúprosts í bæði augu hjá rottum einu sinni á dag í 21 dag (0,005% augnlausn; 5 µl/augu) endurheimtist 87% af öllum geislavirka skammtinum í úrgangsefnum. Hlutfall heildarskammtsins sem skildist út með þvagi var u.þ.b. 27-38% og u.þ.b. 44-58% af skammtinum skildist út með saur.

Tímólól

Helmingunartími brotthvarfs úr plasma hjá mönnum er um 4 klukkustundir. Tímólól umbrotnar mikið í lifur og eftir inntöku skiljast umbrotsefnin út í þvagi, auk 20% af skammtinum sem skilst úr sem óbreytt tímólól.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tæptigom sine

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og rannsóknir á lyfjahvörfum í augum. Öryggi fyrir augu og altækt öryggi stakra innihaldsefna lyfsins er vel þekkt.

Taflúprost

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna altæka skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Eins og á við um aðra PGF2-örva leiddi endurtekin staðbundin gjöf taflúprosts í augu á öpum til litunar á lithimnu sem gekk ekki til baka og stækkunar á augnlokaglufu (palpebral fissure) sem gekk til baka.

Aukning á samdráttum í legi rottna og kanína *in vitro* kom fram við þéttni taflúprostsýru sem var hjá rottum meira en 4-föld og hjá kanínum meira en 40-föld hámarksplasmaþéttni taflúprostsýru hjá mönnum. Legherpandi áhrif taflúprosts hafa ekki verið prófuð á sýnum úr legi kvenna.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun voru gerðar á rottum og kanínum með gjöf lyfsins í bláæð. Engar aukaverkanir á frjósemi eða fósturþroska snemma á fósturskeiði komu fram hjá rottum við altæka útsetningu sem var 12.000-föld miðað við hámarks klíníska útsetningu byggt á C_{max}, eða meira en 2.200-föld á grundvelli AUC.

Í hefðbundnum rannsóknum á þroska fósturvísa og fóstura olli taflúprost minni fósturþyngd og aukningu í fangláti eftir hreiðrun. Taflúprost jók tíðni afbrigðilegs vaxtar beinagrindar hjá rottum sem og tíðni vansköpunar í höfuðkúpu, heila og hrygg hjá kanínum. Í rannsókninni á kanínum voru plasmagildi taflúprosts og umbrotsefna þess undir magngreiningarmörkum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom fram aukin dánartíðni nýfæddra unga, minni líkamspýngd og seinkun á réttingu eyrna hjá afkvæmum við taflúprost-skammta sem voru 20-faldur klínískur skammtur.

Tilraunir á rottum með geislamerktu taflúprosti sýndu að um 0,1% af skammtinum sem gefinn var staðbundið í augu barst í mjólk. Þar sem helmingunartími virks umbrotsefnis (taflúprostsýru) í plasma er mjög stuttur (greinist ekki eftir 30 mínútur í mönnum), var megnið af geislavirkninni sennilega

vegna umbrotsefnis með litla eða enga lyfjafræðilega virkni. Talið er að aðgengi eftir inntöku sé mjög lítið, byggt á umbroti taflúprosts og náttúrulegra prostaglandína.

Tímólól

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýseról
Tólfvatnað tvínatríumfosfat
Tvínatríumedetat
Pólýsorbit 80
Saltsýra, og/eða natríumhýdroxíð (til stillingar pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár
Eftir að glasið hefur verið opnað er geymsluþol í notkun 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að glasið hefur verið opnað:
Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið glasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært glas úr lágþéttni pólýetýleni (LDPE) með hvítum augndropastút (pólýetýlen, pólýprópýlen, hringlaga ólefin samfjölliður) með innsigliðum tappa úr bláu pólýetýleni.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: öskjur með 1 eða 3 glösum með 3 ml (hvert um sig ætlað fyrir 1 mánaðar notkun sama sjúklings), 1 glas með 5 ml (fyrir 2 mánaða notkun) eða 1 glas með 7 ml (fyrir 3 mánaða notkun).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/20/092/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. október 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. mars 2022.