

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Taptiqom 15 míkrogrömm/ml + 5 mg/ml augndropar, lausn í stakskammtafláti.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur: taflúprost 15 míkrogrömm og tímólól (sem maleat) 5 mg.

Eitt stakskammtaflát (0,3 ml) af augndropum, lausn inniheldur 4,5 míkrogrömm af taflúprosti og 1,5 mg af tímólóli.

Einn dropi (u.þ.b. 30 µl) inniheldur um það bil 0,45 míkrogrömm af taflúprosti og 0,15 mg af tímólóli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Einn ml af augndropum, lausn inniheldur 1,3 mg af fosfötum og einn dropi inniheldur u.þ.b. 0,04 mg af fosfötum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn í stakskammtafláti (augndropar).

Tær, litlaus lausn með sýrustig frá 6,0–6,7 og osmólalstyrk frá 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 einlyfja meðferð með betablokkum, eða prostaglandínhlíðstæðum, og sem þarfnast samsettrar meðferðar og myndu njóta ávinnings af notkun augndropa án rotvarnarefna.

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 er sæfð lausn án rotvarnarefna í stakskammtafláti. Lyfið er eingöngu einnota og eitt ílát dugar til að meðhöndla bæði augu. Farga skal allri afgangslausn strax eftir notkun.

Börn

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

Ekki er mælt með notkun Taptiqom 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

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

Lyfjagjöf

Til notkunar í auga

Til að draga úr hættunni á dökknun 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 altæk aukaverkana sem varða allan líkamann 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 dreypst í augu en setja má linsurnar aftur í augu 15 mínútum síðar.

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

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

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.

Skútahægsláttur, sjúkur sínushnútur (sick sinus syndrome), þar með talið gúls- og gáttarrof, 2. eða 3. stigs gáttasleglarof sem ekki er stjórnað með gangráði. Dulin 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 sem taka til alls líkamans 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 efnum. Fylgjast skal með sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma með tilliti til versunar þeirra og aukaverkana.

Aðeins má gefa beta-blokka með varúð hjá sjúklingum með fyrsta stigs hjartaleiðslurof vegna neikvæðra áhrifa þeirra á leiðnitíma.

Æðasjúkdómar:

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

Öndunarferasjúkdómar:

Tilkynnt hefur verið um viðbrögð í öndunarferum, þ.m.t. dauðsföll af völdum berkjukrampa, hjá sjúklingum með astma eftir gjöf nokkurra beta-blokka í augu. Nota skal Taptiqom með aðgát hjá sjúklingum með vægan/miðlungs alvarlegan, langvinnan lungnateppusjúkdóm (COPD) og aðeins ef hugsanlegur ávinningur þess er meiri en hugsanleg hættu.

Blóðsykurslækkun/sykursýki:

Gefa skal beta-blokka með varúð hjá sjúklingum með sjálfssprotna blóðsykurslækkun eða sjúklinga með óstöðuga sykursýki þar sem beta-blokkar geta dulið einkenni bráðrar blóðsykurslækkunar.

Beta-blokkar geta einnig dulið einkenni skjaldvakaeytrunar. Ef meðferð með beta-blokka er hætt skyndilega geta einkennin versnað.

Hornhimnusjúkdómar:

Beta-blokkar sem gefnir eru í augu geta aukið augnþurrk. Því skal meðhöndla sjúklinga með hornhimnusjúkdóma með varúð.

Önnur beta-blokkandi lyf:

Áhrifin á augnþrýsting eða þekkt altæk beta-blokkandi áhrif kunna að aukast við gjöf tímólóls (efnisþáttur í Taptiqom) 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 sem taka beta-blokka og hafa sögu um bráðaofnæmishneigð eða sögu um alvarlegt bráðaofnæmi fyrir ýmsum ofnæmisvökum kunna að vera viðbragðsnæmari gagnvart endurteknu áreiti slíkra ofnæmisvaka og sýnt enga svörun við venjulegum skömmtum af adrenalíni, sem notaðir eru til að meðhöndla bráðaofnæmi.

Æðulos:

Við meðferð sem dregur úr vökvaframleiðslu (t.d. gjöf á tímólóli, acetazólamíði) hefur verið greint frá æðulosi eftir síunaraðgerðir.

Svæfing í aðgerð:

Lýfjablöndur sem innihalda beta-blokka augnlyf geta hindrað altæk beta-örvandi áhrif, t.d. adrenalíns. Upplýsa skal svæfingarhjúkrunarfræðing 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 sýndarskinflagningsgláku (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 samleggjandi áhrifum sem leiða til lágþrýstings og/eða greinilegs hægtakts þegar augnlausn sem inniheldur beta-blokka er gefin samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, beta-adrenvirkum blokkum, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þ.m.t. amíódarón), digitalisglýkósíðum, kólínvirkum lyfjum, guanetidíni.

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

Aukin altæk beta-blokkun (t.d. hægari hjartsláttur, þunglyndi) hefur verið tilkynnt í samsettri meðferð með CYP2D6-hemlum (t.d. kínidíni, flúoxetíni, 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 á meðgöngu.

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

Ekki má nota Taptiqom á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef engir aðrir meðferðarmöguleikar eru fyrir hendi).

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 eiturverkanir 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 má 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 um beta-blokkun (t.d. hægtafur, lágþrýstingur, andnauf og blóðsykurslækkun) hjá nýburum þegar mæðrum eru gefnir beta-blokkar fram að fæðingu. Ef Taptiqom 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 brjóstamjólk til að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbarni, þegar meðferðarskammtar af tímólóli eru gefnir með augndropum. Sjá upplýsingar um hvernig megi draga úr altæku frásögu í kafla 4.2.

Ekki er þekkt hvort taflúprost og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að taflúprost og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Hins vegar er ekki líklegt að nægilegt magn sé til staðar í brjóstamjólk til að valda klínískum einkennum hjá ungbarni, þegar meðferðarskammtar af taflúprosti eru gefnir með augndropum.

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

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif Taptiqom á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Taptiqom 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 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. Aukaverkunin var væg í flestum tilvikum og tengdist því að sjúklingar hættu í meðferðinni í 1,2% tilvika.

Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum með Taptiqom 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 komu fram í klínísku rannsóknunum. Meirihluti aukaverkana sem greint var frá voru í augum, vægar eða miðlungsalvarlegar og engin var alvarleg.

Líkt og á við um önnur lyf sem gefin eru staðbundið í augu, frásogast taflúprost og tímólólí altækt. Það getur valdið svipuðum aukaverkunum og þeim sem koma fram við notkun altækra beta-blokkalyfja. Tíðni altækra aukaverkana í kjölfar staðbundinnar gjafar í augu er lægri en þegar lyfið er gefið altækt. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp ná yfir aukaverkanir sem komu fram undir flokki beta-blokka sem gefnir eru í augu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar við notkun Taptiqom í klínískum rannsóknum (innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst).

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 fyrirleggjandi gögnum

Taptiqom (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, 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.
Öndunarfærasjúkdómar	Versnun á astma, mæði.

Tímólól

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Merki og einkenni ofnæmisviðbragða, þ.m.t. ofsabjúgur, ofsakláði, staðbundin og dreifð útbrot, bráðaofnæmi, kláði.
Efnaskipti og næring	Blóðsykursfall.
Geðræn vandamál	Þunglyndi, svefnleysi, martraðir, minnistap, taugaveiklun, ofskynjanir.
Taugakerfi	Sundl, yfirlið, náladofi, aukin einkenni um vöðvaslensfár, heilablóðfall, blóðþurrð í heila.
Augu	Glærubólga, minnkuð tilfinning í glæru, sjóntruflanir, þ.m.t. breytingar í ljósbroti (í sumum tilfellum vegna þess að meðferð með ljósopsprengei var hætt), lokbrá, tvísýni, æðulos í kjölfar síunaraðgerðar (sjá „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ í kafla 4.4), táramyndun, fleiður á hornhimnu.
Eyru og vöndarhús	Eyrnasuð.
Hjarta	Hægtaktur, brjóstverkur, hjartsláttarónot, bjúgur, hjartsláttaróregla, hjartabilun, hjartastopp, hjartaleiðslurof, gáttasleglarof, hjartabilun.
Æðar	Lágþrýstingur, holti, æðakrampaheilkenni (Raynaud's phenomenon), 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/þreyta, 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 hornhinnur.

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 á taflúprosti leiði til eiturvekunar þegar um staðbundna lyfjagjöf er að ræða.

Tilkynningar hafa borist um ofskömmun á tímólóli af slysi sem leiddu til altækra aukaverkana svipuðum þeim sem komu fram við gjöf altækra beta-adrenvirkra blokkalyfja. Þeirra á meðal voru sundl, höfuðverkur, mæði, hægtaktur, berkjukrampi og hjartastopp (sjá einnig kafla 4.8).

Ef um er að ræða ofskömmun á Taptiqom skal veita meðferð í samræmi við einkenni og stuðningsmeðferð. Tímólól skilst ekki auðveldlega með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Taptiqom er fóst 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 augnþrýstingslækkunar, samanborið við verkunina þegar 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 útlæði augnvökva frá æðahjúp og hvítu (e. uveoscleral).

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

Verkun

Í rannsókn sem stóð í 6 mánuði (n=400) hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku eða háþrýsting í auga og meðaltal fyrir ómeðhöndlaðan augnþrýsting á bilinu 24–26 mmHg voru augnþrýstingslækkandi áhrif Taptiqom (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, 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 og hvorri einlyfja meðferð fyrir sig hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku eða háþrýsting í auga og meðaltal fyrir ómeðhöndlaðan augnþrýsting á bilinu 26-27 mmHg. Sjúklingum sem ekki fengu bata með annaðhvort 0,0015% taflúprosti (augnþrýstingur 20 mmHg eða hærri í meðferð) eða 0,5% tímólóli (augnþrýstingur 22 mmHg eða hærri í meðferð) var slembiraðað í meðferð með Taptiqom eða í sömu einlyfja meðferð. Dagleg meðallækkun á augnþrýstingi með Taptiqom var marktækt meiri en með taflúprosti, sem gefið var einu sinni á dag að morgni eða tímólóli sem gefið var tvisvar á dag, í heimsóknnum í 6 vikur, 3 mánuði (aðal endapunktur virkni) og 6 mánuði. Dagleg meðallækkun á augnþrýstingi frá upphafsgildi með Taptiqom eftir 3 mánuði var 9 mmHg, samanborið við 7 mmHg í báðum einlyfja meðferðunum. Lækkun á augnþrýstingi með Taptiqom á mismunandi tímápunktum yfir daginn voru á bilinu 8–9 mmHg hjá samanburðarhópnum sem fékk taflúprost í einlyfja meðferð og á bilinu 7–9 mmHg hjá samanburðarhópnum sem fékk tímólól í einlyfja meðferð.

Samanlagðar upplýsingar um sjúklinga í meðferð með Taptiqom með háan augnþrýsting við upphafsgildi, 26 mmHg (daglegt meðaltal) eða hærri, í þessum tveimur lykilrannsóknnum (n=168) sýndu að dagleg meðallækkun á augnþrýstingi var 10 mmHg við aðal endapunktinn (3 eða 6 mánuðir), eða á bilinu 9–12 mmHg, á mismunandi tímápunktum yfir daginn.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknnum á Taptiqom hjá öllum undirhópnum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Plasmaþéttni taflúprostsýru og tímólóls voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir staka og endurtekna skammta af Taptiqom, sem gefnir voru í augu í átta daga (einu sinni á dag), 0,0015% taflúprosti (einu sinni á dag) og 0,5% tímólóli (tvisvar á dag). Plasmaþéttni taflúprostsýru náði hámarki eftir 10 mínútur eftir skömmtunina og féll niður fyrir greiningarmörk (10 pg/ml) innan 30 mínútna eftir skömmtun með Taptiqom. Uppsöfnun taflúprostsýru var óveruleg og meðaltal hennar fyrir AUC_{0-last} (einlyfjameðferð: $4,45 \pm 2,57$ pg·klst./ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·klst./ml) og meðaltalið fyrir C_{max} (einlyfjameðferð: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) voru bæði lítillega lægri hjá Taptiqom samanborið við einlyfja meðferð með taflúprosti á degi 8. 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 (einlyfja-meðferð: 5.750 ± 2.440 pg·klst./ml; Taptiqom: 4.560 ± 2.980 pg·klst./ml) og meðaltal C_{max} (einlyfja-meðferð: 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 orsakast af mismunandi skammtastærð, annars vegar skömmtun með Taptiqom einu sinni á dag og hins vegar skömmtun með tímólóli tvisvar á dag í einlyfjameðferð.

Taflúprost og tímólól frásogast í gegnum hornhinnuna. Hjá kanínum reyndist gegnferð (penetration) taflúprosts úr Taptiqom um hornhinnu vera svipuð og þegar taflúprosti kemur úr einlyfjablöndu eftir staka ídreypingu. Gagnferð tímólóls var hins vegar aðeins minni úr Taptiqom í samanburði við einlyfjablöndu með tímólóli. $AUC_{4klst.}$ var $7,5$ ng·klst./ml fyrir taflúprost-sýru eftir gjöf á Taptiqom og $7,7$ ng·klst./ml eftir gjöf á einlyfjablöndu með taflúprosti. $AUC_{4klst.}$ var 585 ng·klst./ml eftir gjöf á Taptiqom og 737 ng·klst./ml eftir gjöf á einlyfjablöndu með tímólóli. T_{max} fyrir taflúprostsýru var 60 mínútur fyrir Taptiqom og einnig fyrir taflúprost einlyfjablöndu, en T_{max} fyrir tímólól var 60 mín. fyrir Taptiqom og 30 mín. fyrir tímólól einlyfjablöndu.

Dreifing

Taflúprost

Engin sértæk dreifing á geislamerktu taflúprosti átti sér stað í fellingabaug lithimnu (iris-ciliary body) eða æðahimnu, þ.m.t. þekjuvef sjónpurpura (retinal pigment epithelium), í öpum 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 augnlökum, hvítu og lithimnu. Fyrir utan augað dreifðist geislavirknin í tárakirtil, góm, vélinda og meltingarveg, nýra, lifur, gallblöðru og þvagblöðru. Binding taflúprostsýru við albúmín í mannasermi *in vitro* var 99% við 500 ng/ml af taflúprostsýru.

Tímólól

Hámarksgeislavirkni, sem tengdist tímólóli í augnvökva, kom fram 30 mínútum eftir staka gjöf á ³H-geislamerktu tímólóli (0,5% lausn: 20 µl/auga) í bæði augu hjá kanínum. Tímólól skilst mun hraðar úr augnvökva en úr lituðu vefjum lithimnunnar og fellingabaug.

Umbrot

Taflúprost

Helsta umbrotsleið taflúprosts hjá mönnum, sem var prófuð *in vitro*, er vatnsrof á lyfjafræðilega virka umbrotsefninu taflúprostsýru sem svo er brotin frekar með glúkúróníðtengingu eða beta-oxun. Efni sem myndast við beta-oxun, 1,2-dínor og 1,2,3,4-tetranor taflúprostsýrur, eru lyfjafræðilega óvirkar, en gætu orðið glúkúróníð- eða hýdroxýltengd. Cýtókróm P450 (CYP) ensímkerfið tekur ekki þátt í umbrotum taflúprostsýru. Í rannsóknum á hornhimnuvef kanína með hreinsuðum ensímum hefur komið fram að esterasinn, sem er aðallega ábyrgur fyrir estervatnsrofinu í taflúprostsýru, er karboxýlesterasi. Bútylkólnesterasi getur einnig lagt sitt af mörkum við vatnsrofið en ekki acetylkólnesterasi.

Tímólól

Tímólól er umbrotið að mestu leyti í lifur af CYP2D6-ensíminu og brotnar niður í óvirk umbrotsefni, sem skiljast aðallega út um nýrun.

Brotthvarf

Taflúprost

Eftir gjöf einu sinni á dag með ³H-taflúprosti (0,005% augnlausn; 5 µl/auga) í 21 dag, í bæði augu hjá rottum, endurheimtist 87% af öllum geislavirka skammtinum í saur. 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 fyrir heildarúthreinsun úr plasma hjá mönnum er um 4 klukkustundir. Tímólól umbrotnar mikið í lifur og umbrotsefnin skiljast út í þvagi auk 20% tímólóls sem haldast óbreytt eftir inntöku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Taptiqom

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og lyfjahvarfarannsóknir á 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 altæka endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Eins og á við um aðra PGF2-örva, leiddi endurtekin staðbundin gjöf á taflúprosti 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 annars vegar 4-föld hjá rottum miðað við hámarksplasmaþéttni hjá mönnum og hins vegar 40-föld hjá kanínum. 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 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 klíniska útsetningu, byggt á C_{max} , eða meira en 2.200-föld á grundvelli AUC.

Í hefðbundnum þroskarannsóknum á fósturvísingum/fóstrum 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 mörkum magnákvörðunar.

Í rannsókn á rottum sem framkvæmd var fyrir og eftir fæðingu kom fram aukin dánartíðni nýfæddra unga, minni líkamsþyngd og seinkun á réttingu eyrna hjá afkvæmum við taflúprost-skammta sem voru 20 sinnum stærra en klínískur skammtur.

Tilraunirnar á rottum með geislamerktu taflúprosti sýndu að um 0,1% af skammtinum sem gefinn var staðbundið í augu, fluttist yfir í mjólk þeirra. Þar sem helmingunartími virks umbrotsefnis (taflúprost-sýru) 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 nýting eftir inntöku sé mjög lágt, 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 erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að þynnuposinn hefur verið opnaður: 28 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Eftir að álpoki hefur verið opnaður:

- Geymið stakskammtafláti í upprunalega þynnuposanum til varnar gegn ljósi.
- Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C
- Fergið stakskammtafláti sem hefur verið opnað, ásamt allri afgangslaun, strax eftir notkun.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammtaflát úr lágbéttni pólýetýleni (LDPE) í þynnuposa úr pappírsklæddu, samlímdu ál-pólýetýleni. Hvert stakskammtaflát hefur 0,3 ml heildarrúmmál og hver poki inniheldur 10 ílát.

Lyfið er afgreitt í eftirfarandi pakkningastærðum: 30 x 0,3 ml stakskammtaflát og 90 x 0,3 ml stakskammtaflát.

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
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/14/090/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. nóvember 2014.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. október 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. mars 2021.