

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taptiqom 15 mikrogram/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning i endosebeholder.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder: 15 mikrogram tafluprost og 5 mg timolol (som maleat).

1 endosebeholder (0,3 ml) med øyedråper, oppløsning, inneholder 4,5 mikrogram tafluprost og 1,5 mg timolol. 1 dråpe (ca. 30 mikrol) inneholder ca. 0,45 mikrogram tafluprost og 0,15 mg timolol.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 1,3 mg fosfater, og 1 dråpe inneholder ca. 0,04 mg fosfater.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning i endosebeholder (øyedråper).

En klar, luktfri oppløsning med en pH på 6,0–6,7 og en osmolalitet på 290–370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Reduksjon av intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon som ikke responderer tilstrekkelig på monoterapi med topikale betablokkere eller prostaglandinanaloger og trenger kombinasjonsterapi, og som kan ha nytte av øyedråper uten konserveringsmiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én øyedråpe i konjunktivalsekken i det berørte øyet/de berørte øynene én gang daglig.

Dersom en dose glemmes, fortsetter behandlingen med neste dose som planlagt. Dosen skal ikke overskride én dråpe i det berørte øyet/de berørte øynene daglig.

Taptiqom er en steril oppløsning uten konserveringsmiddel i en endosebeholder. Kun til engangsbruk, én beholder er tilstrekkelig til behandling av begge øynene. Ubrukt oppløsning skal kastes umiddelbart etter bruk.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Taptiqom hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Taptiqom bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Eldre

Det er ikke nødvendig med doseendring hos eldre pasienter.

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Øyedråper med tafluprost og timolol er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon, og Taptiqom bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk

For å redusere risikoen for mørkfarging av huden på øyelokket bør pasienten tørke av overflødig oppløsning fra huden.

Systemisk absorpsjon reduseres ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyelokket i 2 minutter. Dette kan gi en reduksjon i systemiske bivirkninger og økning av lokal aktivitet.

Dersom det brukes mer enn ett topisk oftalmisk legemiddel, må hvert legemiddel administreres med minst 5 minutters mellomrom.

Kontaktlinser fjernes før instillasjon av øyedråpene og kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Pasienten må få beskjed om å unngå at beholderen kommer i kontakt med øyet eller omkringliggende vev, da dette kan medføre skade på øyet (se bruksanvisning).

Pasienten bør også få beskjed om at øyeoppløsninger kan forurenses av vanlige bakterier som gir øyeinfeksjoner, hvis de ikke behandles korrekt. Bruk av forurensede oppløsninger kan medføre alvorlig skade på øyet og synstap.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma, eller en sykehistorie med bronkialastma eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Sinus bradykardi, syk-sinus-syndrom, inkludert sinoatrial blokk, andre- eller tredjegrads atrioventrikulær blokk som ikke kontrolleres med pacemaker. Åpenbar hjertesvikt eller kardiogent sjokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systemiske effekter:

Som andre topisk anvendte øyepreparater absorberes tafluprost og timolol systemisk. På grunn av den betaadrenerge komponenten timolol, kan samme kardiovaskulære, pulmonære og andre bivirkninger som observeres med systemiske betaadrenerge blokkere, forekomme. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer:

Hos pasienter med hjerte- og karsykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør terapi med betablokkere overveies nøye, og andre virkestoffer bør vurderes. Pasienter med hjerte- og karsykdommer bør overvåkes for tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger. På grunn av den negative virkningen på ledningshastigheten må betablokkere kun gis med forsiktighet til pasienter med hjerteblokk av første grad.

Karsykdommer:

Pasienter med alvorlig perifer sirkulasjonsforstyrrelse/-sykdom (dvs. alvorlige former av Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) må behandles med forsiktighet.

Sykdommer i luftveiene:

Luftveisreaksjoner, inkludert død, på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma har blitt rapportert etter administrasjon av visse oftalmiske betablokkere. Taptiqom må brukes med forsiktighet hos pasienter

med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes:

Betablokkere må administreres med forsiktighet hos pasienter som er utsatt for spontan hypoglykemi eller pasienter med labil diabetes, siden betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreoidisme. Plutselig seponering av behandling med betablokkere kan fremskynde en forverring av symptomer.

Hornhinnesykdommer:

Oftalmiske betablokkere kan forårsake tørre øyne. Pasienter med hornhinnesykdommer må behandles med forsiktighet.

Andre betablokkere:

Effekten på det intraokulære trykket eller kjente virkninger på systemisk betablokade kan forsterkes når timolol (en komponent i Taptiqom) gis til pasienter som allerede får en systemisk betablokker. Responsen hos disse pasientene må overvåkes nøye. Bruk av to topikale betaadrenerge blokkere anbefales ikke.

Vinkelblokkglaukom:

Hos pasienter med vinkelblokkglaukom er det umiddelbare målet med behandlingen å åpne vinkelen. Dette krever sammentrekking av pupillen med miotika. Timolol har liten eller ingen innvirkning på pupillen. Når timolol brukes for å redusere forhøyet intraokulært trykk ved vinkelblokkglaukom, bør det brukes sammen med miotika og ikke alene.

Anafylaktiske reaksjoner:

Ved bruk av betablokkere kan pasienter med en sykehistorie med alvorlig anafylaktisk reaksjon overfor en rekke allergener være mer reaktive ved gjentatt eksponering for slike allergener, og ikke respondere på vanlige doser av adrenalin som brukes til å behandle anafylaktiske reaksjoner.

Koroidal avløsning:

Koroidal avløsning har blitt rapportert ved administrering av legemidler som reduserer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Kirurgisk anestesi:

Oftalmologiske betablokkere kan blokkere systemiske betaagonisteffekter, f.eks. av adrenalin. Anestesilegen bør derfor informeres når pasienten får timolol.

Før behandlingen starter skal pasienten informeres om muligheten for vekst av øyevipper, mørkfarging av huden på øyelokket og økt irispigmentering etter tafluprostbehandling. Noen av disse forandringene kan være varige og føre til forskjeller i utseende mellom øynene når bare ett øye behandles.

Endringen i irispigmentering inntreffer langsomt og vil ikke nødvendigvis merkes før etter flere måneder. Endringen i øyefargen er hovedsakelig sett hos pasienter med blandet øyefarge, f.eks. blåbrun, gråbrun, gulbrun og grønnbrun. I unilaterale tilfeller er risikoen for langvarig heterokromi mellom øynene åpenbar.

Det kan oppstå hårvekst i områder hvor tafluprostopløsning gjentatte ganger kommer i kontakt med hudoverflaten.

Det er ingen erfaring med tafluprost ved neovaskulært, vinkelblokk-, trangvinklet eller medfødt glaukom. Det er bare begrenset erfaring med tafluprost hos afake pasienter og ved pigmentglaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av tafluprost hos afake pasienter, pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel eller forkammerlinser eller hos pasienter med kjent risiko for cystoid makulaødem eller iritt/uveitt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Det er et potensial for tilleggseffekter som fører til hypotensjon og/eller markert bradykardi når oftalmiske betablokkeroppløsninger administreres samtidig med orale kalsiumkanalblokkere, betaadrenerge blokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika eller guanetidin. Orale betaadrenerge blokkere kan forverre tilbakevendende hypertensjon som kan forekomme etter seponering av klonidin.

Potensert systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjerterytme, depresjon) har blitt rapportert ved kombinasjonsbehandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol. Mydriase som skyldes samtidig bruk av oftalmiske betablokkere og adrenalin har blitt rapportert nå og da.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Taptiqom hos gravide kvinner.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Taptiqom.

Taptiqom skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig (ved tilfeller der ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige).

Tafluprost:

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tafluprost hos gravide kvinner. Tafluprost kan ha skadelige farmakologiske effekter på svangerskapsforløpet og/eller på fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Timolol:

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol hos gravide kvinner. Timolol skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke påvist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres peroralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, luftveisreaksjoner og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere administreres frem til fødselen. Hvis Taptiqom administreres frem til fødselen, bør den nyfødte overvåkes nøye de første levedagene.

Amming

Betablokkere skilles ut i morsmelk. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at det er tilstrekkelige mengder i morsmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos den nyfødte. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Det er ikke kjent om tafluprost og/eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyrestudier viser utskillelse av tafluprost og/eller metabolitter i melk (for detaljer, se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser av tafluprost i øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at det er tilstrekkelige mengder i morsmelk til å gi kliniske symptomer hos den nyfødte.

Som en forholdsregel anbefales ikke amming når behandling med Taptiqom er nødvendig.

Fertilitet

Det er ingen data på virkningen av Taptiqom på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på virkningene Taptiqom har på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis det forekommer bivirkninger som forbigående uklart syn ved instillasjon, bør ikke pasienten kjøre bil eller bruke maskiner før han/hun føler seg bra og har klart syn.

4.8 Bivirkninger

Over 484 pasienter har blitt behandlet med Taptiqom i kliniske studier. Den vanligst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningen var konjunktival/okulær hyperemi. Den forekom hos ca. 7 % av pasientene som deltok i de kliniske studiene i Europa, var i de fleste tilfeller mild og var forbundet med seponering av behandling hos 1,2 % av pasientene.

Bivirkningene som er rapportert i de kliniske studiene med Taptiqom, var begrenset til de som tidligere var rapportert for virkestoffene tafluprost og timolol hver for seg. Det ble ikke observert noen bivirkninger spesifikt for Taptiqom i de kliniske studiene. De hyppigste bivirkningene som ble rapportert var okulære, milde eller moderate og ingen var alvorlige.

Som andre topisk anvendte øyepreparater absorberes tafluprost og timolol systemisk. Dette kan gi tilsvarende bivirkninger som ved bruk av systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topisk oftalmisk administrasjon er lavere enn ved systemisk administrasjon. De oppførte bivirkningene omfatter vanlige reaksjoner for den gruppen av oftalmiske betablokkere.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert med Taptiqom under kliniske studier (innenfor hver frekvensgruppe oppføres bivirkningene etter synkende frekvens).

Frekvensen av mulige bivirkninger oppført nedenfor, defineres etter følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	Frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Taptiqom (tafluprost/timolol-kombinasjon)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine.
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktival/okulær hyperemi, øyepruritus, øyesmerter, forandringer av øyevippene (økt lengde, tykkelse og antall vipper), misfarging av øyevippene, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegeme i øyet, uklart syn, lysskyhet.
	Mindre vanlige	Unormal følelse i øyet, tørre øyne, ubehag i øyet, konjunktivitt, øyelokkserytem, øyeallergi, øyelokksødem, overfladisk punktkeratitt, økt tåreflom, inflammasjon i forkammer, astenopi, blefaritt.

Ytterligere bivirkninger som er observert med virkestoffene (tafluprost og timolol) hver for seg, og som også kan forekomme med Taptiqom, er oppført nedenfor:

Tafluprost

Organklassesystem	Bivirkninger
Øyesykdommer	Redusert synsskarphet, økt pigmentering av iris, pigmentering av øyelokk, konjunktivalt ødem, utsondring fra øyet, celler i forkammer, flytende partikler i forkammer, allergisk konjunktivitt, konjunktival pigmentering, konjunktivale follikler, fordypet fure på øyelokket, iritt/uveitt, makulaødem/cystoid makulaødem.
Hud- og underhudssykdommer	Hypertrikose på øyelokk.
Sykdommer i respirasjonsorganer	Forverring av astma, dyspné.

Timolol

Organklassesystem	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Tegn og symptomer på allergiske reaksjoner inkludert angioødem, urtikaria, lokalisert og generalisert utslett, anafylaksi, pruritus.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi.
Psykiatriske lidelser	Depresjon, insomnia, mareritt, hukommelsestap, nervøsitet, hallusinasjon.
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, synkope, parestesi, økning i tegn og symptomer på myastenia gravis, cerebrovaskulær hendelse, cerebral iskemi.
Øyesykdommer	Keratitt, redusert korneasensitivitet, synsforstyrrelser inkludert refraktive endringer (på grunn av seponering av miotisk terapi i noen tilfeller), ptose, diplopi, korodial avløsning etter filtreringskirurgi (se pkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler), rifter, korneaerosjon.
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus.
Hjertesykdommer	Bradykardi, brystmerter, palpitasjon, ødem, arytm, kongestiv hjertesvikt, hjertestans, hjerteblokade, atrioventrikulær blokk, hjertesvikt.
Karsykdommer	Hypotensjon, klaudikasjon, Raynauds fenomen, kalde hender og føtter.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med eksisterende bronkospastisk sykdom), respirasjonssvikt, hoste.

Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, dyspepsi, diaré, munntørhet, dysgeusi, magesmerter, oppkast.
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, psoriasiformt utslett eller forverring av psoriasis, hudutslett.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Systemisk lupus erytematosus, myalgi, artropati.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Peyronies sykdom, nedsatt libido, seksuell dysfunksjon.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni/fatigue, tørste.

Det er rapportert tilfeller av forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En topisk overdose med tafluprost er ikke sannsynlig og assosieres ikke med toksisitet.

Det har vært rapportert om utilsiktet overdosering med timolol som medførte liknende systemiske effekter som med systemiske betaadrenerge blokkere slik som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans (se også pkt. 4.8).

Dersom overdosering med Taptiqom oppstår, skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Timolol fjernes ikke lett ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, betablokkere, ATC-kode: S01ED51

Virkningsmekanisme

Taptiqom er en fast kombinasjon av de to virkestoffene tafluprost og timolol. Disse to virkestoffene senker det intraokulære trykket (IOP) gjennom komplementære virkningsmekanismer, og den samlede virkningen gir ytterligere IOP-reduksjon i forhold til preparatene brukt hver for seg.

Tafluprost er en fluorisert prostaglandin F_{2α}-analog. Tafluprostsyre, den biologisk aktive metabolitten i tafluprost, er en høypotent og selektiv human prostanoid FP-reseptoragonist. Farmakodynamiske studier hos aper indikerer at tafluprost reduserer det intraokulære trykket ved å øke det uveosklerale avløpet av kammervannet.

Timololmaleat er en ikke-selektiv betaadrenerg reseptorblokker. Den nøyaktige virkningsmekanismen til timololmaleat når det gjelder å senke det intraokulære trykket er foreløpig ikke helt kartlagt, men fluorescein- og tonografistudier indikerer at den sentrale virkningsmekanismen kan knyttes til redusert væskedannelse. I noen studier ble det imidlertid observert en liten bedring i tårefloden.

Klinisk effekt

I en 6-måneders studie (n=400) hos pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig ubehandlet IOP på 24–26 mmHg, ble den IOP-senkende virkningen til Taptiqom (én gang daglig om morgenen) sammenlignet med samtidig administrering av 0,0015 % tafluprost (én gang daglig om morgenen) og 0,5 % timolol (to ganger daglig). Taptiqom var "non-inferior" ved alle tidspunkter og konsultasjoner med hensyn til virkningen av samtidig bruk av 0,0015 % tafluprost og 0,5 % timolol når den vanlige marginen for "non-inferiority" på 1,5 mmHg ble brukt. Gjennomsnittlig IOP-reduksjon per døgn fra utgangsnivået var 8 mmHg i begge grupper ved det primære endepunktet på 6 måneder (reduksjon fra 7 til 9 mmHg i begge grupper ved de forskjellige tidspunktene i løpet av døgnet ved studiekonsultasjonene).

En annen 6-månedersstudie (n=564) sammenlignet Taptiqom med begge monoterapier hver for seg hos pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon og gjennomsnittlig ubehandlet IOP på 26–27 mmHg. Pasienter som ikke kunne kontrolleres tilstrekkelig med enten 0,0015 % tafluprost (IOP 20 mmHg eller mer ved behandling) eller 0,5 % timolol (IOP 22 mmHg eller mer ved behandling), ble randomisert til å få behandling med Taptiqom eller den samme monoterapien. Gjennomsnittlig IOP-reduksjon per døgn for Taptiqom var statistisk høyere i forhold til tafluprost gitt én gang daglig om morgenen eller timolol gitt to ganger daglig, ved konsultasjon etter 6 uker, 3 måneder (primært effektendepunkt) og 6 måneder. Gjennomsnittlig IOP-reduksjon per døgn fra utgangsnivået for Taptiqom etter 3 måneder var 9 mmHg, sammenlignet med 7 mmHg observert for begge monoterapier. IOP-reduksjoner med Taptiqom ved de forskjellige tidspunktene i løpet av konsultasjonsdagene varierte mellom 8 og 9 mmHg i sammenligningsgruppen med tafluprost som monoterapi og mellom 7 og 9 mmHg i sammenligningsgruppen med timolol som monoterapi.

Samlede data fra de to hovedstudiene hos Taptiqom-pasienter med en høy IOP ved utgangspunktet på 26 mmHg (gjennomsnittlig per døgn) eller over (n=168), viste at den gjennomsnittlige reduksjonen i IOP per døgn var 10 mmHg ved det primære endepunktet (3 eller 6 måneder), som varierte mellom 9 og 12 mmHg ved de forskjellige tidspunktene i løpet av dagen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Taptiqom i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Plasmakonsentrasjoner av tafluprostsyre og timolol ble undersøkt hos friske forsøkspersoner etter enkelt og gjentatt okulær dosering i åtte dager med Taptiqom (én gang daglig), 0,0015 % tafluprost (én gang daglig) og 0,5 % timolol (to ganger daglig). Maksimale plasmakonsentrasjoner av tafluprostsyre ble oppnådd 10 minutter etter dosering og falt under den nedre deteksjonsgrensen (10 pg/ml) innen 30 minutter etter Taptiqom-dosering. Akkumulering av tafluprostsyre var ubetydelig og gjennomsnittlig AUC_{0-last} (monoterapi: $4,45 \pm 2,57$ pg·t/ml, Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·t/ml) og gjennomsnittlig C_{max} (monoterapi: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml, Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) for tafluprostsyre var begge noe lavere med Taptiqom sammenlignet med tafluprost som monoterapi ved dag 8. Maksimale plasmakonsentrasjoner av timolol ble oppnådd ved median t_{max} -verdier på 15 og 37,5 minutter etter Taptiqom-dosering ved henholdsvis dag 1 og 8. Ved dag 8 var gjennomsnittlig AUC_{0-last} (monoterapi: 5750 ± 2440 pg·t/ml, Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·t/ml) og gjennomsnittlig C_{max} (monoterapi: 1100 ± 550 pg/ml, Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) for timolol begge noe lavere med Taptiqom sammenlignet med timolol som monoterapi. Den lavere plasmakonsentrasjonen av timolol for Taptiqom ser ut til å skyldes dosering én gang daglig med Taptiqom i motsetning til dosering to ganger daglig med timolol som monoterapi.

Tafluprost og timolol absorberes via kornea. Hos kaniner var korneal penetrasjon av tafluprost fra Taptiqom lik den for tafluprost alene etter en enkelt instillering, mens penetrasjon av timolol var noe mindre fra

Taptiqom sammenlignet med timolol alene. For tafluprostsyre var AUC_{4h} 7,5 ng·t/ml etter administrering av Taptiqom og 7,7 ng·t/ml etter administrering av tafluprost alene. For timolol var AUC_{4h} 585 ng·t/ml og 737 ng·t/ml etter administrering av henholdsvis Taptiqom og timolol alene. For tafluprostsyre var t_{max} 60 minutter for både Taptiqom og tafluprost alene, mens for timolol var t_{max} 60 minutter for Taptiqom og 30 minutter for timolol alene.

Distribusjon

Tafluprost

Hos aper var det ingen spesifikk distribusjon av radiomerket tafluprost i iris-ciliærlegemet eller årehinnen i øyet inkludert retinalt pigmentepitel, noe som antyder lav affinitet for melaninpigment. I en autoradiografisk studie av hele kroppen hos rotter ble den høyeste konsentrasjonen av radioaktivitet observert i hornhinnen etterfulgt av øyelokkene, sklera og iris. Utenfor øyet ble radioaktiviteten distribuert til lakrimalsystemet, gane, spiserør og mage-tarmkanalen, nyre, lever, galleblære og urinblære. Bindingen av tafluprostsyre til humant serumalbumin *in vitro* var 99 % ved 500 ng/ml tafluprostsyre.

Timolol

Maksimalnivået for timololrelatert radioaktivitet i kammervann ble nådd 30 minutter etter en enkelttilførsel av 3H -radiomerket timolol (0,5 % oppløsning, 20 mikrol/øye) i begge øynene hos kaniner. Timolol elimineres fra kammervann mye raskere enn fra pigmentert irisvev og ciliærlegemet.

Biotransformasjon

Tafluprost

Den viktigste metabolismeveien for tafluprost hos mennesker, som ble testet *in vitro*, er hydrolyse til den farmakologisk aktive metabolitten, tafluprostsyre, som videre metaboliseres ved glukuronidering eller beta-oksidasjon. Produkter av beta-oksidasjon er 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranortafluprostsyrer, som er farmakologisk inaktive, og disse kan bli glukuronidert eller hydroksylert. Enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) er ikke involvert i metabolismen av tafluprostsyre. Basert på studien av korneavev hos kaniner og med rensede enzymer er den viktigste esterasen som er ansvarlig for esterhydrolyse til tafluprostsyre, karboksylesterase. Butylkolinesterase, men ikke acetylkolinesterase kan også bidra til hydrolyse.

Timolol

Timolol metaboliseres i leveren primært av CYP2D6-enzymet til inaktive metabolitter, som primært skilles ut gjennom nyrene.

Eliminasjon

Tafluprost

Etter daglig administrering av 3H -tafluprost (0,005 % oftalmisk oppløsning, 5 mikrol/øye) i 21 dager i begge øynene hos rotter, ble ca. 87 % av den totale radioaktive dosen gjenfunnet i ekskret. Prosentdelen av den totale dosen som utskilles i urinen var ca. 27–38 %, og ca. 44–58 % av dosen ble utskilt i avføringen.

Timolol

Tilsynelatende halveringstid fra humant plasma er ca. 4 timer. Timolol metaboliseres i høy grad via leveren, og metabolittene skilles ut i urin i tillegg til 20 % uendret timolol etter oral administrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Taptiqom

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering og okulære farmakokinetiske studier. Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen til de enkelte komponentene er godt bevist.

Tafluprost

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, systemiske toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Som ved andre PGF₂-agonister førte gjentatt topisk okulær administrasjon av tafluprost hos aper til irreversibel pigmentering av iris og reversibel forstørrelse av øyelokksfissur.

Det ble observert en økt uteruskontraherende effekt hos rotte og kanin *in vitro* ved tafluprostsyrekonsentrasjoner som oversteg henholdsvis 4 og 40 ganger den maksimale humane plasmakonsentrasjonen av tafluprossyre. Uterotonisk virkning av tafluprost er ikke testet i humane uteruspreparater.

Studier av reproduksjonstoksisitet har blitt utført på rotter og kaniner ved intravenøs administrasjon. Hos rotter ble det ikke observert skadelige effekter på fertilitet eller tidlig embryoutvikling ved systemisk eksponering over den maksimale kliniske eksponeringen, som var over 12 000 ganger basert på C_{max} eller over 2200 ganger basert på AUC.

I konvensjonelle embryoføtale utviklingsstudier førte tafluprost til redusert føtal kroppsvekt og økt postimplantasjonstap. Tafluprost økte forekomsten av skjelettmisdannelser hos rotter så vel som forekomsten av misdannelser av skalle, hjerne og rygg hos kaniner. I kaninstudien var plasmanivået av tafluprost og metabolitter lavere enn det som er mulig å kvantifisere.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter ble det ved tafluprostdoser over 20 ganger den kliniske dosen observert økt mortalitet hos nyfødte, redusert kroppsvekt og forsinket utfolding av det ytre øret hos avkommet.

Forsøk hos rotter med radiomerket tafluprost viste at omkring 0,1 % av den topisk påførte øyedosen ble overført til melk. Da halveringstiden til den aktive metabolitten (tafluprostsyre) i plasma er svært kort (ikke påvisbar hos mennesker etter 30 minutter), vil det meste av radioaktiviteten antakelig representere metabolitter med lite eller ingen farmakologisk aktivitet. Basert på metabolismen til tafluprost og naturlige prostaglandiner er den orale biotilgjengeligheten forventet å være svært lav.

Timolol

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Glyserol
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Saltsyre og/eller natriumhydroksid til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter åpning av folieposen: 28 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Etter at folieposen er åpnet:

- Oppbevar endosebeholderne i folieposen for å beskytte mot lys
- Oppbevares ved høyst 25 °C
- Åpnet endosebeholder med gjenværende oppløsning skal kastes umiddelbart etter bruk

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholdere av lavtettethetspolyetylen (LDPE) pakket i en foliepose av papirbelagt aluminiumspolyetylenlaminat. Hver endosebeholder har et fyllingsvolum på 0,3 ml, og det er 10 beholdere i hver foliepose.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: 30 x 0,3 ml endosebeholdere og 90 x 0,3 ml endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9628

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.11.2014

Dato for siste fornyelse: 02.10.2019

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2021